

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE 1963 - N° 212

CONTRIBUTION A L'ETUDE de la LEUCOSARCOMATOSE

A PROPOS DE 7 OBSERVATIONS

THESE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 6 Décembre 1963
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

Jacques FORET

né le 6 Avril 1937
à TOUL (Meurthe et Moselle)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION A L'ETUDE de la LEUCOSARCOMATOSE

A PROPOS DE 7 OBSERVATIONS

THESE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 6 Décembre 1963
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

Jacques FORET

né le 6 Avril 1937
à TOUL (Meurthe et Moselle)



A mes Grands - Parents

A mon Père

A ma Mère En témoignage de mon affection
et de mon respect.

A ma Femme En témoignage de tout mon amour.

A mes Beaux - Parents

A mes Frères et Sœurs

A mon Oncle, Monsieur le Médecin Général CRISTAU
Il a guidé mes premiers pas dans
la carrière médico-militaire. Qu'il
trouve ici l'expression de ma
profonde gratitude.

A tous mes Amis

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. CROIZAT

Il nous a fait un très grand honneur
en acceptant de présider cette thèse.
Nous le prions d'accepter le témoignage
de notre vive gratitude et de notre
profonde considération.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé FAVRE - GILLY,

Monsieur le Professeur Agrégé LEJEUNE

Monsieur le Professeur Agrégé NOEL.

Nous savons l'intérêt qu'ils portent
aux questions que nous avons exposées.

Nous leur sommes reconnaissant
d'avoir bien voulu accepter de juger
ce travail.

Monsieur le Médecin - Commandant H. FELIX,

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Médecin des Hôpitaux de l'Armée
Chef du Service de Médecine de
l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes.

C'est à lui que nous devons l'inspiration
et la direction de cette thèse. Au cours
d'un semestre passé dans son service,
nous avons admiré son dévouement et
sa puissance de travail. Qu'il veuille
bien trouver ici l'expression de notre
profonde gratitude.

A Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel OUGIER,
Professeur Agrégé du Val-de-Grâce,
Médecin-Chef du Service de Médecine II
de l'Hôpital Militaire d'Instruction du Val-de-Grâce.

A Monsieur le Médecin-Commandant PERNOT,
Professeur Agrégé du Val-de-Grâce,
Médecin-Chef du Service de Pneumologie
de l'Hôpital Militaire d'Instruction Percy.

A Monsieur le Médecin-Commandant ROUMAGOUX
Spécialiste des Hôpitaux Militaires,
Médecin-Chef du Service de Pneumophtisiologie
de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes.

Ils ont bien voulu nous confier des
observations inédites. Nous avons trouvé
auprès d'eux un accueil bienveillant.
Qu'ils reçoivent ici l'expression de
notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Médecin-Général Inspecteur BORON,

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce,
Directeur de l'Ecole du Service de
Santé Militaire et de l'Hôpital Militaire
d'Instruction Desgenettes.

A Monsieur le Médecin-Colonel CAMELIN

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce,
Sous-Directeur de l'Ecole du Service
de Santé Militaire.
Médecin - Chef de l'Hôpital Militaire
d'Instruction Desgenettes.

A Monsieur le Médecin-Colonel DELATOUR,

Spécialiste des Hôpitaux de l'Armée,
Ancien Médecin-Chef du Service O.R.L.
de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes.

Au cours d'un semestre passé dans
son service nous avons beaucoup ad-
miré sa haute compétence et sa grande
bienveillance.

Nous le remercions vivement.

A Monsieur le Médecin-Commandant PAZAT,

Spécialiste des Hôpitaux de l'Armée,
Médecin-Chef du Service d'O.R.L. de
l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes.

A Messieurs les Médecins-Capitaines

GIROUD, BADROUILLARD,
GRATEAU, VESCO, STIPON, PAYEN,
Assistants des Hôpitaux Militaires.

A nos Camarades de Promotion.

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyens honoraires :

M. J. LEPINE : Membre de l'Institut - Doyen: M. J.F. CIER
 H. HERMANN : Correspondant de l'Institut.
 Assesseurs. MM. M. LEVRAT
 L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Collet, Guiart, Patel, Lepine, Trillat, Mouriquand, Mazel, Garin,
 Gate, Martin, Gabrielle, Santy, Duclos, Guilleminet, Hermann, Rochet.

PROFESSEURS

MM. CIBERT	Clinique urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique neuro-psych. et hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie.
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B.
PAUPERT - RAVAUULT	Clinique médicale B.
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C.
ENSELME	Chimie biologique et médicale.
MALLET - GUY	Clinique chirurgicale A.
REVOL	Pharmacie galénique.
POLLOSSON	Clinique gynécologique.
PIGEAUD	Clinique obstétricale.
BOURRET	Médecine du travail.
LEVRAT	Clinique médicale A.
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale.
NETIEN	Botanique et cryptogamie.
BERTRAND	Clinique chirurgicale C.
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique.
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie.
ROCHE	Médecine légale et déontologie.
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique.
MOUNIER - KUHN	Clinique oto-rhino-laryngologie.
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique.
THIERS	Clin. dermato, syphiligraphie, allergologie.
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie.
CREYSSEL	Clinique traumatologique des membres.
DARGENT	Clinique carcinologique.
GUICHARD	Anatomie pathologique.
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale.
LATARJET	Anatomie.
PEYCELON	Pathologie chirurgicale.
GIRARD Marcel	Thérapeutique.
VACHON	Pathologie médicale.
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires.
PAPILLON	Radiologie.
JEUNE	Clinique des maladies infectieuses.
GONIN	Hydro. thérapeut. climat., écologie sociale
MONNET	Bactériologie.
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales.
CHATONNET	Physiologie B.
GUINET	Clinique endocrinologique.
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique.

FREIDEL	Clinique stomatologique.
MARION Joseph	Clinique chirurgie et orthopédie infantiles.
DORCHE	Matière médicale - Législation pharmac.
DUMONT Louis	Histologie et embryologie.
PERROT	Chimie.
CIER J.F.	Physiologie A.
PERRIN	Thérapeutique chirurg. Chirurgie opératoire

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

BERGER	Physè nucléaire appliquée à la médecine
BERTOYE	Bactériologie.
MANSUY	Neuro - chirurgie
COLLET	Chimie pharmaceutique.
SARROUY	Clinique de pédiatrie
LACROIX	Climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro - chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
CIER André	Pharmacie chimique et pharmacologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSEL Roger	Chimie biologique
THIVOLET	Hygiène
GARIN	Parasitologie
PINET	Electro - radiologie
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
DE SOLLIERS	Chimie analytique
TOLOT	Médecine du travail
DESPIERRES	Médecine générale
GUYOTAT	Neuro - psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie biologique
BUFFARD	Electro - radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
DE MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM. DUROUX	Anatomie
BRETTE	Thérapeutique
BOUCHET	Anatomie
FAVRE - GILLY	Hématologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALLEIN	Chimie analytique
RIFFAT	Hygiène
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
FLANDROIS	Physiologie
VIALIER - RAYNARD	Bactériologie

AGREGES EN EXERCICE

MM. BURTHIAULT	Obstétrique
FRANÇOIS	Pédiatrie et Puériculture
GIGNOUX	Oto - rhino - laryngologie
GUILLEMIN	Chirurgie générale
JAUBERT DE BEAUJEU	Chirurgie générale
MARION	Chirurgie générale
MICHAUD	Chirurgie générale
PLAUCHU	Médecine générale
PONT	Médecine générale
SAUTOT	Chirurgie générale
TRAEGER	Médecine générale
VIGNON	Médecine générale
BONAMOUR	Ophtalmologie
COLIN	Médecine légale
COLOMB	Dermatologie
DE MOURGUES Georges	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale
DUMONT Martial	Obstétrique
DURAND	Urologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
SAUBIER	Chirurgie générale
SCHOTT	Neuro - psychiatrie
ALLEGRE	Neuro - chirurgie
CHASSARD	Electro - radiologie
FAYASSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto - rhino - laryngologie
GARDE	Médecine générale
HUGONNIER	Ophtalmologie
KALB	Pneumo - phtisiologie
LARBRE	Médecine générale
MARET	Chirurgie générale
MORNEX	Médecine générale
NORMAND	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
BETHENOD	Pédiatrie et puériculture
DUMAS	Stomatologie
FRIES	Médecine générale
GARMIER	Orthopédie
LAMBERT	Médecine générale
MICHOULIER	Chirurgie générale
NOEL	Médecine générale
ROBERT	Médecine générale
SCHNEPP	Obstétrique

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Messieurs CROIZAT, FAVRE-GILLY, LEJEUNE, NOEL, FELIX.

INTRODUCTION

La Leucosarcomatose de STERNBERG est une affection rare du système hématopoïétique, qui par sa situation très particulière et privilégiée entre les tumeurs malignes d'origine conjonctive et les leucémies, soulève d'importants problèmes nosologiques et suscite encore de nos jours de vives discussions. C'est pourquoi le seul fait de publier plusieurs observations de cette maladie à la lumière des cas déjà décrits et des perspectives thérapeutiques modernes offre un intérêt non négligable.

Nous avons donc, dans la première partie de ce travail, retracé successivement les notions historiques, anatomiques, cliniques et hématologiques qui donnent la définition classique de la Leucosarcomatose, et tenté de l'isoler des autres hémopathies par un bref diagnostic différentiel qui précède lui-même une étude thérapeutique succincte.

Dans une deuxième partie nous présentons une série de sept observations dont une seule a déjà été publiée, et qui furent toutes recueillies dans la clientèle des hopitaux militaires français de 1959 à 1963 ; ces observations se séparent en deux groupes, les cinq premiers cas assez fidèles aux critères de STERNBERG, les deux autres moins classiques, mais peut-être plus intéressants à considérer sur le plan de l'évolution.

Dans la discussion finale, nous essaierons, en restant fidèles à la conception initiale de la Leucosarcomatose, d'établir les points communs et les différences entre nos observations personnelles et celles qui furent déjà publiées. De plus, nous nous efforcerons de dégager les espoirs actuels suscités par le traitement de cette redoutable maladie.

PREMIERE PARTIE

DEFINITION

HISTORIQUE

Le concept de Leucosarcomatose est né des discussions suscitées par l'existence de certaines affections d'allure leucémique accompagnées d'une prolifération cellulaire locale d'aspect tumoral. Cette dernière correspond en réalité, le plus souvent, à une pseudo-tumeur possédant la signification d'un Epiphénomène au cours de l'évolution d'une leucémie, par ailleurs des plus banales, et le terme de Leucosarcomatose a été réservé à un autre groupe d'affections, certainement beaucoup plus rares, caractérisé par la succession dans le temps, ou même par l'association, d'une tumeur vraie, un sarcome d'une part, et d'une image sanguine leucémique d'autre part. Telle est la définition de cette maladie, telle que la donnent FRUHLING et MAYER dans l'Encyclopédie Médico-chirurgicale.

Mais c'est à CARL STERNBERG, alors élève de PALTAUF, que revient le mérite d'avoir isolé ce syndrome. Voici réunis les critères de cette maladie, par leur auteur, dans une publication datant de 1908 :

« Sous le terme de Leucosarcomatose on a rassemblé un groupe de cas, qui furent interprétés comme leucémie lymphatique, mais qui se distinguent et s'isolent des autres cas de leucémie lymphatique ou lymphémie par un aspect sanguin commun et un aspect anatomo-pathologique commun.

L'aspect hématologique est caractérisé par de grands leucocytes mononucléés, non granuleux, en nombre prédominant, ou presque exclusifs munis d'un grand noyau rond ou ovale souvent replié sur lui-même, qui présente beaucoup plus de formations structurées que le noyau des lymphocytes, possède une architecture grillagée ou rayonnée et contient dans son intérieur deux ou plusieurs vésicules claires, images vacuolaires. Le Protoplasme de ces cellules est généralement mince, quoique plus large au total que les petits lymphocytes; parfois il est assez abondant. Ces cellules, qui peuvent-être très semblables séparément aux grands lymphocytes du sang normal, ou tout au moins très difficiles à distinguer de ces derniers, n'en sont pas moins à isoler absolument; elles représentent des « Formations cellulaires pathologiques » qui correspondent à des cellules tumorales au sens strict. Pour exprimer cette distinction elles sont appelées grands leucocytes mononucléaires, ce qui les différencie des grands lymphocytes vrais.

L'aspect anatomique de la leucosarcomatose est caractérisé par ce fait que, à l'opposé de l'hyperplasie vraie des organes lymphoïdes, qui est le propre de la leucémie lymphatique, et de la lymphémie, il s'agit ici d'une prolifération atypique de l'appareil lymphoïde, proche de la lymphosarcomatose. Si dans une catégorie de cas, tels que nous sommes déjà habitués à en rencontrer dans la lymphosarcomatose de KUNDRAT-PALTAUF, les

altérations peuvent être démontrées sans difficulté, il y a par contre des cas où l'aspect macroscopique paraît évoquer soit le lymphome, si l'on s'en tient à la limite apparemment locale des lésions, soit la leucémie lymphatique lorsque manquent les images hétérotopiques. Pourtant dans ces cas aussi l'examen histologique montre qu'il ne s'agit pas d'une hyperplasie, mais au contraire d'une prolifération atypique à la façon de la lymphosarcomatose...

..Mais, dès lors que les cas qui font l'objet de la discussion se distinguent par l'image hématologique de l'habituelle lymphosarcomatose de KUNDRAT-PALTAUF, il est recommandé de les recueillir sous une même étiquette. A défaut d'une meilleure expression pour les désigner, le nom de *Leucosarcomatose* qui a été choisi était destiné d'une part à exprimer l'analogie et la parenté avec la lymphosarcomatose, d'autre part à donner une indication sur l'aspect sanguin... ►

Mais quels sont donc les faits anatomo-cliniques qui conduisirent STERNBERG à une définition aussi précise de la Leucosarcomatose ?

Il s'agit d'observations déjà anciennes de sujets atteints de leucémie chez qui on avait la surprise de trouver à l'autopsie, à côté des lésions habituelles hyperplasiques, de grosses tumeurs, presque toujours médiastinales. La première de ces observations est probablement celle de l'américain TAYLOR (1873) qui décrit chez un garçon de 12 ans mort d'une leucémie accompagnée d'adénopathies généralisées et d'une hépatosplénomégalie, une tumeur du médiastin antérieur envahissant la plèvre.

Par la suite, entre 1873 et 1903, date de la première publication de STERNBERG, une douzaine de cas analogues furent publiés, par SMITH, GOWANS, MORISSON, TURNER, PACKARD, DRESCHFELD.

Le français ROCAZ publie en 1902 l'observation d'un enfant de 4 ans mort d'une leucémie aigüe avec tumeur médiastinale d'origine thymique.

De tous ces faits, STERNBERG déduisit alors une théorie selon laquelle parmi les maladies primitives du système lympho et hématopoïétique, existe un groupe caractérisé par la transformation atypique hétérotopique de ce tissu, qu'il subdivise en deux classes :

- a) Lymphosarcomatose : sans transformation du sang.
- b) Leucosarcomatose : avec envahissement secondaire du sang par les éléments décrits plus haut, le point de départ étant le tissu lymphoïde. Dans ce groupe se surajouteront les chloromyélosarcomatose (chlorome) dont le point de départ est le tissu myéloïde.

Donc : la transformation leucémique est secondaire à la prolifération tumorale.

Dès la parution du premier article de vives discussions éclatèrent, et eurent pour conséquence de diviser les Auteurs en deux camps :

— Les partisans de STERNBERG :

FELLNER, VON JAGIC, MAGER, SCHERF, et surtout PALTAUF, qui en 1912 rapporte le premier cas de leucosarcomatose dans lequel la phase leucémie terminale ait été précédée d'une phase de lympho-sarcome médiastinal avec formule sanguine normale.

— Les partisans de théories opposées : PAPPENHEIM, HERZ, NAEGELI, qui contestent l'existence des cellules leucosarcomateuses, n'admettent pas un processus tumoral et font de la leucosarcomatose une affection leucémique généralisée, plus ou moins agressive par place.

La seule concession que STERNBERG fit à ses détracteurs fut de reconnaître en 1916, que les grands leucocytes mononucléaires, considérés par lui comme spécifiques de la leucosarcomatose, peuvent être en fait des myéloblastes ou leucoblastes, que l'on ne connaissait pas en 1903.

Depuis STERNBERG, de nombreux auteurs ont été amenés à parler de la leucosarcomatose, au fur et à mesure qu'ils en découvraient de nouveaux cas.

Parmi les Anglo-saxons : MAJOR (1918) rapporte un cas de tumeur thymique suivie de leucémie aigüe, WEBSTER (1921) rapporte 4 cas et en relève 22 dans la littérature, sous le terme de « lymphadénose leucémique ou aleucémique ».

En France, LOUET (1925), dans sa thèse inspirée par de JONG, fait le point de la leucosarcomatose et en dénombre 38 cas dans la littérature, dont un personnel.

En 1937, AUBERTIN, à l'occasion d'une observation personnelle de leucosarcomatose reprend la question sous un angle plus restrictif : ne sont à maintenir sous ce terme que les cas où l'on peut mettre en évidence une phase tumorale primitive sans modification du sang circulant et une phase leucémique secondaire où se retrouvent dans le sang des cellules atypiques issues de la tumeur et les éléments souches hématopoïétiques.

En 1944, CROIZAT, REVOL et GUINET qui dénombrent 50 cas dans la littérature insistent, à propos d'une importante observation, sur l'extrême polymorphisme histologique régional, impliquant 3 processus différents : le 1er franchement tumoral, le second d'hyperplasie lymphoïde et le troisième d'hyperplasie réticulo-myéloïde.

En 1948, Jean BERNARD publie une étude anatomo-clinique complète de la maladie, qui permet, à la lumière d'une centaine de cas présents dans la littérature, d'affirmer l'existence d'une tumeur mère abdominale dans 1 cas sur 10.

Pour cet auteur, la tumeur et les tissus leucopoïétiques hyperplasiés sont capables de verser dans le sang les mêmes cellules anormales.

En 1959, FRUHLING, OPPERMAN et PHILIPPE font une mise au point sur l'anatomie pathologique de la leucosarcomatose, décrivant trois ordres de lésions (sarcome, leucémie, lésions intermédiaires).

Il faudrait pour terminer un trop bref historique, citer les travaux expérimentaux et l'étude des leucémies animales, d'OBERLING et GUERIN, de STRONG et KIRSCHBAUM, de ROUSSY, etc.... qui apportent des précisions intéressantes sur la pathogénie de la leucosarcomatose.

ÉTUDE ANATOMIQUE DE LA LEUCOSARCOMATOSE

L'anatomie pathologique de la Leucosarcomatose constitue, dans l'esprit de STERNBERG, l'un des deux critères essentiels de la maladie, l'autre étant constitué par les modifications hématologiques. Dans la définition que nous avons transcrite au début de ce travail, l'Auteur insiste sur le fait que les lésions anatomiques se distinguent d'une façon évidente de celles que l'on rencontre dans la « leucémie lymphatique » (ou leucémie lymphoblastique). Alors que cette dernière comporte des aspects d'*Hyperplasie diffuse* des organes lymphoïdes, la Leucosarcomatose est caractérisée par une *prolifération atypique hétérotopique* de ces mêmes organes, à la manière de la « lymphosarcomatose de KUNDRAT PALTAUF » autrement dit du lymphosarcome.

Donc, première notion : il existe dans la Leucosarcomatose une tumeur à type de lymphosarcome ganglionnaire, qui essaime à distance dans le système lymphoïde des *lésions métastatiques*; c'est cette tumeur que nous étudierons tout d'abord.

I. — La Tumeur Mère

a) Dans la grande majorité des cas (84 % pour WEBSTER) cette tumeur siège dans le médiastin antérieur, région très riche en formations lymphoïdes : Thymus ou ses vestiges, ganglions médiastinaux. Il s'agit le plus souvent d'une masse volumineuse, qui apparaît radiologiquement sous la forme d'une opacité homogène, dense, à contours polycycliques, à situation antérieure, tantôt accolée à la silhouette cardiaque qu'elle refoule, tantôt surmontant cette dernière et élargissant le médiastin supérieur.

Parfois cette tumeur fait saillie au-dessus de la fourchette sternale et en impose pour un goître plongeant (LOUET). Cette tumeur infiltre la région et est responsable des troubles de compression (Dyspnée, Cyanose, circulation veineuse collatérale, phénomène de toux). La Broncoscopie montre souvent des signes de compression extrinsèque de la trachée et des bronches souches. La séreuse péricardique parfois atteinte peut être le siège d'un épanchement séreux ou hémorragique (TRAISSAC, CANTORNE et MOULY), le myocarde lui-même peut être atteint comme dans deux observations que nous rapportons.

On a même pu observer dans un cas exceptionnel, une perforation de l'œsophage et de la trachée, chez une femme de 72 ans (TAPIE, FERRET).

A l'examen nécropsique, cette tumeur est en général de consistance encéphaloïde, de couleur rose beige, couverte de foyers de nécrose hémorragique, parfois bilobulée (FRUHLING et MAYER). A l'autopsie d'un des malades que nous publions, nous avons pu observer un *énorme thymus*, pesant 756 grammes, mesurant 23 centimètres dans sa plus grande longueur et 14 centimètres dans sa plus grande largeur, dur, crayeux, crissant sous le couteau à la section.

b) Il est d'autres cas en fait plus fréquents qu'il n'est classique de le dire, dans lesquels la tumeur-mère est abdominale : 1 cas sur 10 pour Jean BERNARD, mais 25 cas sur 100 pour MORETTI, GUIGNARD et FONTANILLE, qui rapportent une observation de Leucosarcomatose avec énorme tumeur périrénale et renale gauche, de consistance pierreuse pesant 1,550 kg.

Dans la littérature française, on trouve environ 18 cas de Leucosarcomatose à forme abdominale (GUICHARD, MARQUEZY, MOURIQUAND, BERTOYE, etc...). Il nous a été donné de rapporter le cas d'un sujet adressé d'urgence à l'Hôpital pour un syndrome appendiculaire aigu, chez qui le chirurgien découvrit à l'intervention une volumineuse *tumeur mésocœliaque* développée dans l'épaisseur de la racine du mésentère, entourée de liquide d'ascite, dont l'examen histologique révéla la nature lymphosarcomateuse.

Il est une autre localisation élective de la Tumeur-mère sarcomateuse : la région amygdalienne (observation récente de FRUHLING, LEVY et Col..., observations de PICARD et HOREAU, LOUYOT et WAUTHIER).

Exceptionnellement, on a pu constater une localisation mammaire, dure-mérienne, voire crânienne (STERNBERG).

L'Etude histologique de la tumeur initiale montre l'existence d'un *Sarcome* en faveur duquel plusieurs arguments militent : Destruction de l'architecture préexistante, prolifération activement envahissante (capsule ganglionnaire, tissus cellulo-adipeux voisins), nécrose, nodules parenchymateux métastatiques, et présence d'une nappe uniforme de cellules souvent atypiques, monstreuses avec mitoses.

Sur le plan cytologique, on peut se trouver en présence d'éléments identiques aux petits lymphocytes (ou microlymphoblastes) (comme dans le lymphocytome malin de MENETRIER); dans d'autres cas il s'agit de cellules rappelant des Hémocytoblastes ou des lymphoblastes. Parfois ce sont des éléments à noyau plurilobé atypique, bourgeonnant, évoquant la cellule de RIEDER; d'autres fois, d'après AUBERTIN, ce sont de grosses cellules irrégulières, à gros noyaux clairs irréguliers, allongés, bourgeonnants, parfois multiples, à protoplasma clair non basophile, qui font parler de Sarcome atypique ou de Réticulocarcome, et se rapprochent des cas décrits par STERNBERG.

II. — *Les Lésions à distance :*

Ces lésions procèdent en fait de deux processus différents : l'essaimage métastatique à distance, qui reproduira exactement le sarcome initial, et l'hyperplasie diffuse des organes par le processus leucosique. Ces deux ordres de lésions sont intriquées et en fait le plus souvent très difficiles à dissocier. LOUET signalait déjà la présence, chez une de ses malades, d'une véritable tumeur métastatique de l'ovaire, alors que les autres lésions étaient d'ordre hyperplasique. Par conséquent la conception de STERNBERG paraît beaucoup trop univoque.

Quels sont les organes atteints? Avant tout les ganglions, le couple hépato-splénique, plus accessoirement le tube digestif, mais à vrai dire seule une vérification anatomique absolument complète permettrait un compte précis de toutes les lésions parenchymateuses.

a) Les Ganglions :

WEBSTER estime que dans 100 % des cas l'hypertrophie ganglionnaire généralisée est retrouvée. En fait il est des cas rares où seuls quelques groupes ganglionnaires sont augmentés de volume. Mais d'après Jean BERNARD, même lorsqu'ils sont normaux à l'œil nu, ils sont complètement transformés par une infiltration diffuse, constituée par les cellules de la tumeur.

C'est dire l'importance de la découverte précoce d'un ganglion périphérique hypertrophié, qui permet, grâce à la biopsie, d'établir avec certitude le type de la tumeur.

Macroscopiquement, les ganglions restent habituellement bien limités, mais ils peuvent adhérer aux tissus voisins et former de grosses masses envahissantes.

Microscopiquement, ils se présentent sous la forme d'une nappe diffuse de cellules identiques à celles de la tumeur, avec infiltration uniforme et disparition des follicules normaux et des centres germinatifs.

Cette image ganglionnaire n'est cependant pas toujours aussi uniforme. Dans un cas, à vrai dire exceptionnel de Leucosarcomatose, CROIZAT,

REVOL et GUINET, ont pu voir, chez un même malade, deux ordres de lésions : dans les ganglions du bras droit l'aspect était celui d'un lymphosarcome, affirmé par la taille des cellules, la fréquence des mitoses, l'aspect monstreux des noyaux, l'existence de lacunes vasculaires, et l'infiltration anarchique de la capsule et de la graisse péri-ganglionnaire, dans les autres ganglions (médiastinaux, lombaires, iliaques) il s'agissait d'une hyperplasie plus régulière, avec des lymphocytes adultes, des mitoses moins fréquentes, en somme un aspect de lymphadénie.

WEILL, PERLES et FOUREST présentent également un cas où voisinaient une prolifération leucoblastique ganglionnaire et une hyperplasie réticulo endothéliale généralisée.

Dans une observation remarquable, HUGUENIN, DELARUE et SARACINO ont pu observer *dans un même ganglion*, ici une infiltration leucémique, là une métastase sarcomateuse.

b) Le couple hépto-splénique

Le foie et la rate sont également atteints dans la grande majorité des cas de leucosarcomatose. Nos observations n'échappent pas à la règle, mais il faut noter que l'hypertrophie de ces 2 organes n'est pas constante au début de la maladie, et qu'il ne faut pas compter sur elle pour affirmer précocement le diagnostic. Cependant, on retrouve toujours à l'autopsie les lésions histologiques caractéristiques.

La rate est souvent très volumineuse (500 à 2000 g) ; sa forme reste régulière. A la coupe la pulpe blanche n'est plus visible, la surface de section apparaît rouge, humide, homogène, très pulpeuse : c'est une rate leucémique.

Le foie est en proportion moins volumineux (2000 à 2500 g) ; le dessin lobulaire est homogénéisé ; quelques minuscules taches rosées à contours flous évoquent l'infiltration de maladie de système.

Au microscope, la prolifération hyperplasique monomorphe se retrouve : le cadre de l'architecture (préexistante) est respecté : les parenchymes ne sont pas détruits, les cellules sont toujours aussi irrégulières et atypiques que celles du sarcome initial, mais pour FRUHLING, la prolifération ne présente jamais le caractère de systématisation et de diffusion quasi-totale que l'on voit dans les leucoses classiques.

Episodiquement, on a pu voir quelques infiltrats du même type dans d'autres parenchymes : poumons, reins, surrénales.

—o—

En résumé nous pouvons dire que l'anatomie pathologique de la leucosarcomatose est faite de la coexistence paradoxale de deux processus prolifératifs qui s'ajoutent l'un à l'autre et confèrent à la maladie son extrême malignité.

En fait cette dualité lésionnelle est souvent difficile à affirmer, car, pour FRUHLING, il existe en sus des aspects anatomiques précédents, des *lésions intermédiaires* qui interdisent de se prononcer sur l'un ou l'autre processus.

C'est ainsi que, dans la moëlle osseuse, dont nous reparlerons au cours du chapitre hématologie, on trouve le plus souvent une grande irrégularité dans la distribution des lésions.

— Zones de moëlle conservée (soit rouge hématopoïétique, soit jaune et graisseuse).

— Nappes homogènes pulpeuses, beige grisâtre, mêlées aux territoires atteints, témoin de la transformation diffuse de la moëlle.

— Souvent : petits foyers mieux individualisés au sein de ces nappes diffuses évoquant plutôt le processus tumoral.

Par conséquent, la difficulté de classer ce dernier type de lésions intermédiaires souligne bien la place particulière que la leucosarcomatose occupe entre leucémies et sarcomes, et son individualité indiscutable sur le plan nosologique, que STERNBERG avait su découvrir.

—O—

ÉTUDE CLINIQUE

L'étude clinique de la leucosarcomatose est celle qui nous retiendra le plus, car c'est d'elle que découlent en fin de compte nos espoirs thérapeutiques actuels.

I. — NOUS DEVONS TOUT D'ABORD APPORTER DES PRÉCISIONS ÉTIOLOGIQUES :

A) La leucosarcomatose est indiscutablement une affection rare : si STERNBERG en a décrit six cas personnels entre 1903 et 1916, WEBSTER n'en a réuni que 26 cas dans la littérature mondiale en 1921, compte tenu des observations antérieures à STERNBERG, LOUET en 1925 établit une statistique qui porte sur 38 cas, dont un seul personnel. AUBERTIN dénombre 42 observations mondiales en 1937, CROIZAT, REVOL et GUINET en comptent 50 en 1944. La statistique la plus récente est celle de FRUHLING, OPPERMAN et PHILIPPE qui relèvent un peu plus d'une centaine de cas en 1958. Pour les seuls auteurs français, il faut compter environ 45 cas publiés depuis 1902.

A vrai dire, un compte précis des cas de leucosarcomatose est difficile à faire, car il est bien certain que plusieurs observations publiées sous ce nom, surtout parmi les plus anciennes, sont discutables du point de vue nosologique à la lumière des découvertes récentes de l'hématologie.

B) Seconde notion étiologique : c'est dans la grande majorité des cas une maladie de l'enfant et de l'adulte jeune, avec une nette prédominance pour le sexe masculin.

D'après LOUET, l'âge se répartit pour 89 % des cas entre 7 et 30 ans, le sexe masculin dans 78,9 % des cas. Mais, exceptionnellement, on a pu voir des cas de leucosarcomatose chez un nourrisson de 22 mois (MOURIQUAND et FAYARD) et chez une femme de 72 ans (TAPIE). Les cas que nous avons observés se répartissent entre 21 ans et 56 ans, et sont tous du sexe masculin, ce qui confirme les notions classiques.

C) Les antécédents héréditaires et personnels font défaut dans la plupart des cas, et il s'agit en général de sujets bien constitués, jusque là en bonne santé, ce que signale STERNBERG.

II. — ETUDE DES FORMES CLINIQUES :

Parmi toutes les affections malignes du système hématopoïétique, la leucosarcomatose est classiquement l'une des plus sévères par son évolution extrêmement rapide et son issue toujours fatale. Pour en donner une idée, voici le résumé de la première observation que STERNBERG publia en 1903 :

Il s'agissait d'un garçon de 14 ans chez qui on avait constaté, 14 jours avant la date d'hospitalisation, une augmentation de volume de l'abdomen et une dyspnée. A l'entrée l'examen physique décèle une douleur à la pression du sternum et des os longs, des poly-adénopathies et une hépatosplénomégalie.

L'examen du sang donne alors les chiffres suivants :

- Globules rouges 2.500.000
- Globules blancs 800.000
- Formule leucocytaire :

Grands mononucléaires	93,1 %
(cellules leucosarcomateuses)	
Petits lymphocytes	5,1 %
Polynucléaires	1,8 %

La maladie évolue très rapidement : le décès se produit au bout d'un mois. A l'autopsie, on trouve une tumeur du médiastin antérieur, une infiltration des organes parenchymateux, de la moelle osseuse et du cerveau, et une hypertrophie ganglionnaire cervicale et mésentérique.

Nous voyons donc qu'il s'agissait d'une Leucosarcomatose à évolution monophasique continue, avec une allure leucémique d'emblée, qui ne permettait pas d'affirmer à priori le début tumoral. Du reste, les observations colligées par LOUET en 1925 sont toutes de ce type, à l'exception d'un cas publié par PALTAUF en 1912, dans lequel la maladie avait évolué en 2 temps : le malade avait présenté dans un premier stade un lymphosarcome médiastinal sans modification sanguine et dans un deuxième stade une leucose aigue reproduisant les cellules de la tumeur dans le sang circulant.

De nos jours, la plupart des Auteurs, depuis AUBERTIN, n'affirment le diagnostic de Leucosarcomatose que lorsque ces deux phases distinctes peuvent être retrouvées, ou démontrées rétrospectivement, quelle que soit la forme clinique de la maladie. Il nous faut donc préciser ces formes cliniques :

A. — *Tout d'abord la forme médiastinale de beaucoup la plus fréquente :*

On peut schématiquement distinguer trois périodes :

1°) *La période latente*, au cours de laquelle l'Etat général n'est pas altéré, diagnostiquée par le seul examen radiologique systématique.

2°) *La période aleucémique*

L'attention est attirée par des douleurs *thoraciques*, une *dyspnée* continue avec accès paroxystiques, une *toux* fréquente, opiniâtre. Bientôt un *épanchement pleural* séreux ou hémorragique se manifeste, tandis que la Radiologie décèle une *volumineuse tumeur médiastinale*.

Les signes généraux à ce stade sont : une *fièvre* habituelle, mais modérée (38°), bientôt une *asthénie* et un *amaigrissement*.

Si ce syndrome médiastinal grave est isolé d'emblée, dans d'autres cas le signe d'alarme est la présence d'adénomégalias superficielles le plus souvent localisées, parfois généralisées; parfois ce sont des *tumeurs cutanées* (PALTAUF) qui ouvrent la scène.

L'examen hématologique note à ce stade, ou bien une anémie modérée, ou bien une leucocytose modérée, avec polynucléose neutrophile pour AUBERTIN, mais pas de leucémie.

La Biopsie d'un ganglion périphérique affirme la nature lymphoïde de la tumeur médiastinale (de même la ponction ganglionnaire).

La ponction sternale peut parfois surprendre l'infiltration leucoblastique précocement, affirmant le diagnostic avant la phase leucosique.

Si la durée de la période latente est inconnue, celle de la phase médiastinale est le plus souvent *courte* : quelques semaines, rarement quelques mois.

3°) *La période leucémique : celle des modifications sanguines*

Très rapidement, le sang devient leucémique, en 6 ou 15 jours environ. Nous reviendrons plus loin sur ces modifications sanguines, qui précèdent, parfois de quelques jours, la modification du tableau clinique qui coïncide avec elles.

On constate alors : une *Elévation thermique*, irrégulière, avec des clochers à 39°, des adénomégalias généralisées, un Foie et une Rate hyperprophésés, des douleurs osseuses, des Hémorragies de tous types (Epistaxis, gingivorragies, purpura). Les lésions bucco-pharyngées existent mais sont plus rares que dans la leucose aigüe.

Par ailleurs, le Syndrome médiastinal persiste, la mort survient dans un tableau dramatique de compression médiastinale et de leucose aigüe.

La durée de cette période leucémique est *courte* : rarement quelques semaines (4 jours chez un malade d'AUBERTIN).

La durée moyenne de la maladie (ou de sa période manifeste) est en moyenne de 3 à 5 mois, parfois 1 mois, mais rarement un an.

B. — *La Forme abdominale*

Ici la tumeur-mère est abdominale. Les signes fonctionnels consistent en des phénomènes variés : occlusion intestinale, signes rénaux, appendiculaires etc. selon le siège de la tumeur.

L'abdomen est distendu progressivement par une ascite séro-fibreuse ou sanglante, qui contient en général des cellules tumorales capables d'affirmer le diagnostic. Le sang devient leucémique, en général en quelques semaines. L'évolution est identique, la mort survient du fait de la leucose et des complications de la tumeur.

C. — *IIIe Forme*

Leucosarcomatose avec tumeur latente : chez un malade atteint de leucose aigüe on a la surprise de trouver à l'autopsie une tumeur médiastinale ou abdominale en sus des lésions habituelles.

D. — *Exceptionnellement* on a pu signaler (KISSEL, PIERQUIN et ARNOULD) un tableau neurologique à type de paraplégie flasque, du en fait à des phénomènes de compression médullaire, par une métastase méningée.

◆ Si nous examinons la littérature française des 30 dernières années, nous constatons que ce résumé clinique correspond le plus souvent aux observations présentées. En somme le tableau de la Leucosarcomatose est assez stéréotypé et la description de STERNBERG reste valable.

III. — DIAGNOSTIC

De nos jours, la question la plus intéressante du point de vue clinique est évidemment le *diagnostic précoce* de la maladie qui doit permettre actuellement d'obtenir, sinon des guérisons, du moins des rémissions appréciables.

Au stade aleucémique du début, le diagnostic reste malheureusement difficile dans l'ensemble des cas. Les cas favorables sont représentés par les sujets jeunes qui sont suivis régulièrement, au moins deux fois par an, du point de vue pulmonaire, par des radiographies systématiques, qui seules pourraient surprendre une tumeur médiastinale sans expression clinique. En effet, il est des cas où la tumeur est absolument latente (AUBERTIN, MARTIN-DUPONT).

Dans d'autres cas c'est l'examen clinique soigneux qui saura dépister une adénopathie cervicale ou axillaire ; parfois l'attention sera attirée par de petits signes de compression médiastinale : dyspnée légère, mais progressive, avec parfois des accès paroxystiques, dysphagie ou simple

gène à la déglutition, douleurs rétrosternales, voir dorsales, vagues mais tenaces. Dans des cas particuliers, c'est la découverte d'une tumeur abdominale ou rénale, volontiers douloureuse et souvent accompagnée d'ascite. Nous avons même observé chez un des malades que nous présentons un syndrome pseudo-appendiculaire aigu témoin d'une tumeur de la fosse iliaque droite. Il faut ajouter que chez la plupart des malades, une baisse de l'état général avec amaigrissement et fébricule, est à noter au début.

Dans les formes médiastinales, qui restent de loin les plus fréquentes, on est donc amené plus ou moins rapidement à l'étape radiologique. L'image thoracique, qui consiste le plus souvent en un élargissement du médiastin supérieur, ou bien en une ombre paracardique à contours polycycliques, à topographie antérieure, refoulant les viscères, s'accompagnant parfois déjà d'un épanchement pleural uni ou bilatéral, évoque la maladie de HODGKIN ou le lymphosarcome.

Si, comme c'est *presque toujours le cas*, une adénopathie périphérique est découverte, un examen relativement facile à pratiquer donne la clé du problème : c'est la BIOPSIE, qui en l'occurrence, affirme la tumeur sarcomateuse. Il faut cependant préciser que ce prélèvement n'est pas toujours dénué de danger, contrairement à l'opinion classique : chez un de nos malades nous avons pu observer une nette précipitation du processus leucosique à la suite d'un geste de cette nature.

Dans le cas où l'on doit se contenter du diagnostic de lymphosarcome, Jean BERNARD recommande la pratique de la *Ponction sternale* systématique qui seule pourra surprendre précocement l'infiltration médullaire par le processus leucosique, alors que le sang périphérique est encore intact. Dès lors, on pourra parler de leucosarcomatose : (cas de MOUQUIN MACREZ et BASTIN).

Mais très souvent, c'est au stade leucémique que le diagnostic est fait, et la distinction entre leucémie aiguë à tumeur et leucosarcomatose reposera sur des arguments cliniques et hématologiques parfois difficiles à affirmer.

Lorsque, au cours d'une leucémie aiguë commune, on découvre fortuitement une volumineuse tumeur médiastinale ou autre, à la radiographie ou même à l'autopsie, on retombe sur les cas décrits par les anciens auteurs et le diagnostic ne peut être que rétrospectif basé sur des arguments histologiques.

—0—

Il faut préciser également quelles peuvent être *les formes évolutives* de la leucosarcomatose. En effet, quelle que soit la précocité du diagnostic, et l'intensité du traitement mis en œuvre, il faut reconnaître que si dans certains cas, la maladie brûle les étapes, et amène l'Exitus en quelques semaines, dans d'autres il est possible d'assister à des rémissions intéressantes.

STERNBERG lui-même avait pu constater des différences notables dans la durée d'évolution de ses propres cas de leucosarcomatoses : de 1 mois à 10 mois avec une moyenne de 2 mois ; pourtant tous ses malades étaient dépistés au stade leucémique : on ne peut donc pas affirmer que c'est la transformation en leucose aigüe qui précipite dans tous les cas l'issue fatale ; dans une des observations que nous rapportons, le sujet présentait dès l'entrée à l'hôpital un envahissement leucoblastique du sang périphérique, et la mort ne survint que 8 mois après.

Par contre chez un autre malade, la transformation brutale en leucose aigüe que nous avons pu constater a entraîné la mort en moins de 2 mois.

Il y a un facteur *terrain* dans le génie d'extension de la leucosarcomatose. En outre, de nos jours, on peut affirmer, et nous le verrons plus loin, que la thérapeutique modifie la durée d'évolution de la maladie, et s'il était classique d'affirmer il y a quelques années que la rémission totale n'excédait jamais 1 an, cette notion semble devoir être révisée aujourd'hui.

Quoi qu'il en soit, on ne peut affirmer qu'une chose au sujet des aspects évolutifs de la leucosarcomatose : c'est que tôt ou tard on se trouvera en présence d'une leucose aigüe dont le type hématologique n'est pas univoque : c'est ce problème que nous examinerons dans le prochain chapitre consacré à l'hématologie.

—o—

ETUDE HEMATOLOGIQUE

Nous avons vu au chapitre définition que l'aspect hématologique de la leucosarcomatose est inséparable de son aspect anatomique. Mais ce qui fait son originalité c'est la succession de deux stades évolutifs, le premier absolument muet ou latent, qualifié de préleucémique, le second caractérisé par une leucose aigüe qui offre la particularité de reproduire dans le sang circulant les cellules issues de la tumeur primitive.

Nous avons étudié les conditions de survenue de la leucose aigüe ' soit d'emblée, soit assez brusquement après une phase de sarcome ganglionnaire isolé. Quant à la phase intermédiaire, elle reste mystérieuse et le plus souvent il est impossible de dire pourquoi, un moment donné, les cellules tumorales passent dans le sang. Certains auteurs incriminent la radiothérapie : OLMER, MONGIN et RABINOVITZ ont même écrit que « c'est habituellement au cours du traitement par les rayons X que brusquement apparaît la leucémie ». Effectivement, cette affirmation se vérifie parfois : chez un des malades que nous présentons, la radiothérapie dut être interrompue à la suite d'un envahissement du sang par des éléments leucoblastiques.

Mais ce n'est pas la règle, et la plupart des lymphosarcomes traités par radiothérapie prolongée n'évoluent jamais vers la leucose aigüe : le malade meurt de l'extension de sa tumeur.

D'autre part, chez un de nos malades, on a pu incriminer un geste apparemment bénin, mais qui constitue malgré tout une agression : la biopsie d'un ganglion sus claviaire provoqua une véritable flambée leucémique avec une éruption cutanée généralisée à type d'hématodermie.

Pourtant, il s'agit là d'un fait exceptionnel, que nulle part nous n'avons retrouvé dans la littérature.

On peut donc affirmer que la leucosarcomatose garde son génie d'extension particulier dans la grande majorité des cas, et que les signes leucosiques apparaissant spontanément.

I. — LE SANG PERIPHERIQUE

— Données quantitatives —

Les chiffres de la leucémie sont très variables d'un malade à l'autre, et chez un même malade. Ils se situent en général entre 20.000 et 50.000

leucocytes/mm³. Mais STERNBERG a pu compter 800.000 leucocytes/mm³ chez son premier malade. Parmi nos observations, les maxima se situent à 267.000 et 140.000, les minima à 8.300.

La formule leucocytaire est plus importante à considérer : en général 40 à 100 % des globules blancs sont représentés par les éléments anormaux caractéristiques.

Mais ces taux sont aussi variables que les chiffres globaux. En effet, il existe des cas de cryptoleucosarcomatose précoce, dans lesquels les anomalies cytologiques ne sont décelables que par la ponction sternale, alors que la formule sanguine est normale (cas de MOUQUIN, MACREZ et BASTIN, HUGUENIN, DELARUE' et SARACINO). Cependant tôt au tard dans la plupart des cas, le sang sera envahi et deviendra caractéristique.

Le nombre des hématies est lui aussi modifié, dans le sens d'une anémie, qui s'aggrave plus ou moins rapidement malgré les transfusions répétées : on peut avoir 1.500.000 globules rouges, ou même moins.

Les plaquettes voient également leur nombre diminuer dans des proportions catastrophiques, en dépit des transfusions, expliquant le syndrome hémorragique très sévère qui est le signe d'alarme le plus constant de la poussée leucoblastique.

— Données qualitatives : le leucogramme —

Il faut signaler d'abord la disparition quasi-totale et presque constante des polynucléaires, alors que le nombre des lymphocytes est diminué (tout au moins les lymphocytes adultes).

Les éléments pathologiques se situent donc entre 40 et 100 % des globules blancs. Ce sont des cellules de type embryonnaire d'aspect variable :

— Parfois : Hémocytoblastes assez typiques.

— Parfois des lymphoblastes, à chromatine condensée.

— Souvent des cellules lymphoïdes de petite taille (6 à 8 u) qui lorsqu'ils présentent des nucléoles, figurent des microlymphoblastes.

— Parfois d'après Jean BERNARD, aucun caractère morphologique ne différencie ces cellules des lymphocytes normaux.

— Assez souvent ce sont des *Cellules atypiques* caractérisées par leur noyau irrégulièrement encoché, asymétrique, polylobé, leur chromatine pâle, avec 1 ou 2 nucléoles, et un protoplasme agranuleux : ce sont les cellules que STERNBERG appelait *cellules leucosarcomateuses*, les tenant pour spécifiques (cf chapitre définition). En fait, ces éléments ne se différencient guère des cellules de RIEDER, q'il n'est pas rare de rencontrer dans la leucose aigüe commune.

D'ailleurs, STERNBERG reconnaissait lui-même, dès 1916, que ces cellules soi-disant spécifiques ne sont en fait le plus souvent que des Myéloblastes ou leucoblastes.

— Parfois ces cellules sont plus atypiques encore : AUBERTIN et LEREBoullet avaient pu observer, chez un de leurs malades, des cellules énormes pourvues d'un très gros noyaux ovoïde et nucléolé, et d'un protoplasme très réduit et clair.

Pour FRUHLING, en dépit du polymorphisme des cellules de la leucosarcomatose, leur morphologie évoque une famille cellulaire précise : ce sont des *Eléments lymphoïdes jeunes et atypiques* (Paralymphoblastes).

II. — LES CENTRES HEMATOPOIETIQUES

— Le médullogramme est la frontière qui sépare la tumeur sarcomateuse de l'envahissement sanguin, et constitue, comme nous l'avons dit, un élément important du diagnostic. Dans les cas typiques, il montre une nappe plus ou moins pure des cellules pathologiques déjà décrites, qui se mêlent fréquemment à des cellules hématopoïétiques isolées résiduelles (Hématies nucléées).

— Quant au splénogramme, il montre une forte prédominance des cellules sarcomateuses, et très peu d'éléments lymphoïdes normaux ; parfois une métaplasie myéloïde, avec quelques myéloblastes, myélocytes, érythroblastes, hémohistioblastes, mégacaryocytes, accusent encore le polymorphisme cytologique.

(Cependant, la proportion de cas dans lesquels on retrouve cette réaction myéloïde surajoutée semble faible. Seuls CROIZAT et collaborateurs, FRUHLING et collaborateurs ont fait jusqu'à ce jour cette constatation).

Cette étude hématologique sommaire appelle quelques commentaires, elle ne rend pas avec assez de relief, la difficulté du diagnostic cytologique que l'on rencontre le plus souvent dans la leucosarcomatose. Car il s'agit de savoir si les cellules anormales trouvées dans le sang proviennent de la tumeur sarcomateuse comme l'affirme STERNBERG, ou s'il s'agit de cellules de leucémie aigüe, et dans ce cas nous sommes en présence d'une association de sarcome et de leucémie aigüe secondaire contemporaine.

Pour Jean BERNARD, il semble que la tumeur médiastinale d'une part, les tissus leucopoïétiques hyperplasiés d'autre part, soient capables tous deux de verser dans le sang les mêmes cellules anormales.

Au contraire, pour des auteurs tels que PICARD, HOREAU, KERNEIS, et ROBIC, si l'on s'en tient aux simples constatations morphologiques, il est parfois possible de distinguer trois éventualités :

a) Les cellules du sang et de la moelle (leucoblastes) diffèrent totalement des cellules sarcomateuses : ce sont les cas de sarcomes avec leucémie aigue terminale, les plus fréquents.

b) Les cellules du sang, de la moelle et des ganglions sont absolument comparables à celles de la tumeur originelle. L'énormité et les caractères anarchiques du noyau souvent polynucléolé ne laissent aucun doute sur leur nature sarcomateuse. C'est la véritable leucosarcomatose au sens sternbergien. Dans ce groupe se rangent les observations de STERNBERG, AUBERTIN et LEREBOULLET, ISAAC, WEIL, PERLES et FOUREST, VARADI, TAPIE et collaborateurs.

c) Dans d'autres cas la distinction est impossible à faire : si par exemple on se retrouve en présence d'un lymphosarcome à petites cellules (tel que le lymphocytome malin de MENETRIER) associé à une leucose aigüe, il est bien difficile de dire si les lymphocytes adultes ou les microlymphoblastes que l'on trouve dans le sang circulant proviennent de la tumeur ou sont la manifestation d'une leucose aigüe banale. De même lorsqu'on trouve dans le sang des éléments qualifiés de « lymphoblastes tumoraux » ou « paramyéloblastes » s'il s'agit d'une leucémie aigue, et de « cellules leucosarcomateuses » s'il s'agit d'une leucosarcomatose, on ne peut trancher avec certitude sur le diagnostic.

Nous trouvons effectivement dans la littérature des exemples d'hémopathies malignes difficiles à interpréter : PALIARD, PLAUCHU et BERTOYE ont publiés un cas où, en raison de la lymphocytose sanguine sans lymphoblastose pure, il fut malaisé de décider s'il s'agissait d'une leucosarcomatose complexe à forme de tumeur médiastinale prédominante.

CROIZAT, REVOL et GUINET ont insisté sur ces leucosarcomatoses complexes. Ces auteurs ont publié un cas dans lequel, outre le polymorphisme régional extrême des lésions ganglionnaires (cf chapitre Anatomie) et spléniques (aspect de Réticulo-myélo-granulomatose diffuse, avec en plus nodules métastatiques de la tumeur), la moelle osseuse fut envahie par un ensemble hétérogène de polynucléaires, d'érythroblastes, de myélocytes, au milieu d'éléments lymphoïdes plus ou moins jeunes. Quant à l'hémoграмme, le voici :

Globules rouges	2.511.00
Globules blancs	15.000
Polynucléaires neutrophiles	13
Lymphocytes	8
Moyens monocytes	12
Monocytes	18,5
Myélocytes neutrophiles	2
Métamyélocytes	3
Myéloblastes	1,5
Cellules jeunes agranuleuses	42

(dont 14, 5 d'aspect hémocytoblastique
25 d'aspect monoblastique
2,5 d'aspect lymphoblastique)

Pour insister sur la complexité extrême à vrai-dire très rare, de cette leucosarcomatose (par ailleurs très typique cliniquement), les auteurs parlent « d'hémopathies complexes à polymorphisme régional ». Nous voyons donc que dans un tel cas, le point de départ tumoral ou leucémique est bien difficile à affirmer...

Nous touchons là le problème pathologique de la leucosarcomatose, sur lequel il nous est difficile de prendre parti. Mais il est bien certain que la différenciation de la Leucosarcomatose en deux types suivant les caractères cytologiques, ne correspond vraisemblablement pas à une dualité pathogénique réelle, car il semble artificiel de tracer une frontière nette entre une maladie de système comme la leucose et un processus tumoral localisé ou multicentrique. C'est pourquoi il nous faudra envisager rapidement dans le chapitre suivant, la place qu'occupe la leucosarcomatose au sein des autres affections malignes du système hématopoïétique.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Nous avons cru souhaitable de séparer le diagnostic positif et le diagnostic différentiel de la leucosarcomatose, pour n'envisager ce dernier qu'une fois connus les principaux critères de la maladie. La difficulté de ce diagnostic différentiel résulte du fait que la leucosarcomatose est une maladie de transition, entre deux ordres d'affections qui s'opposent par leur allure histologique : les maladies hyperplasiques diffuses, et les maladies tumorales du tissu hématopoïétique.

On peut tout d'abord poser en principe que tout sarcome adénoïde à son début pourrait être suspecté de correspondre au stade initial de la leucosarcomatose discontinue, bien que cette dernière ait d'emblée une allure évolutive plus aigüe, plus rapide, que le sarcome banal. Mais en définitive, c'est la pratique des hémogrammes et des myélogrammes répétés qui affirmera la différence.

Cependant, cette différence n'est pas aussi nette qu'on pourrait le croire car la leucosarcomatose est entourée d'affections de transition très floues dans leur expression hématologique :

a.) *Les sarcomes ganglionnaires avec réaction sanguine leucémoïde :*

ce sont des lymphosarcomes avec image sanguine polymorphe (taux variable de myéloblastes, granulocytes à tous les stades, érythroblastes) qu'on peut interpréter comme une réaction irritative leucémoïde de la moelle osseuse hématopoïétique, qui n'est pas une image leucémique avec cellules anormales : ce sont les *hémopathies hétéromorphes* de REVOL, CROIZAT et MOREL.

b.) *Les leucoses pseudo-tumorales :*

Ce sont des leucoses tout au long de leur évolution : les proliférations cellulaires locales sont des épiphénomènes qui n'ont jamais le degré d'agressivité ni de destruction, ni d'envahissement, ni la propagation métastatique de la leucosarcomatose.

c.) *Les leucoses avec évolution secondaire d'un sarcome :*

Evolution inversée par rapport à la leucosarcomatose. Exemple : leucémie myéloïde se terminant en sarcome ganglionnaire réticulaire.

d.) *Lymphomatoses diffuses non totales, symétriques* de ROGER et JOBARD :

Ici il existe une masse ganglionnaire pseudo-tumorale, avec infiltration monstrueuse bilatérale d'un parenchyme glandulaire (parotides, reins) : affection du type hyperplasie non destructive, différente du néoplasme. De plus, intégrité du sang jusqu'à la fin de l'évolution.

e.) *Les réticulo-histiocytoses malignes à forme pseudo-leucémique :*

Maladie de LETTERER-SIWE. Ici la prolifération est polymorphe, non destructive, différente de l'édifice lymphoïde monomorphe et destructeur de la leucosarcomatose.

f.) *Les leucoses à début localisé :*

Elles évoluent en leucoses myéloïdes classiques.

g.) *La lymphosarcomatose régionale* de KUNDRAT, PALTAUF :

Elle se rapproche beaucoup de la leucosarcomatose par un sarcome authentique mais sans inondation périphérique ultérieure.

THÉRAPEUTIQUE

DE LA LEUCOSARCOMATOSE

Nous n'envisagerons ici que la thérapeutique *classique de la leucosarcomatose*, qui à vrai dire se résume à peu de chose si on en croit les publications anciennes.

LOUET disait en 1925 que « notre ignorance complète de la nature intime de cette affection n'a d'égale que la pauvreté des moyens d'action que nous possédons contre elle ».

Pourtant on sait depuis longtemps que la tumeur sarcomateuse est très radio-sensible. De fait, ceci est toujours vérifié : sous l'influence de la radiothérapie les signes de compression s'amendent rapidement, l'image radiologique disparaît en quelques semaines ou quelques jours. Mais beaucoup d'auteurs ont accusé les rayons de favoriser les processus leucosiques et de provoquer une réascension thermique et une aggravation du syndrome hémorragique.

De plus l'effet de la radiothérapie est éphémère, et lorsque l'issue fatale arrive on assiste toujours à une recrudescence des phénomènes tumoraux qui aggravent la leucose aigüe terminale.

En dehors de la radiothérapie, on utilise depuis longtemps les traitements symptomatiques, qui essayent de lutter contre les hémorragies (transfusions, vitamine K) ou contre la fièvre (pénicilline depuis 1950).

Enfin depuis quelques années seulement la corticothérapie a été essayée (métacortandracine dans l'observation de MORETTI et GUIGNARD en 1957).

En somme, peu de progrès ont été réalisés dans ce domaine depuis STERNBERG, la leucosarcomatose garde sa terrible réputation. Pourtant, nous verrons plus loin qu'il est permis aujourd'hui d'oser espérer des résultats, comme dans d'autres hémopathies malignes.

DEUXIEME PARTIE

Nous avons dans la première partie de ce travail, essayé de dégager l'essentiel des notions qui définissent la Leucosarcomatose, et la placent dans son cadre nosologique, complexe.

Aussi pouvons-nous aborder avec plus de facilité ce qui constitue l'intérêt réel de cette thèse et le but que nous nous sommes fixé : présenter une série d'observations, et établir à leur sujet une discussion d'ordre clinique, anatomique, hématologique, et surtout thérapeutique.

Il s'agit de sept cas qui furent comme nous l'avons dit, recueillis parmi les malades de plusieurs hôpitaux militaires français : (H.M. BAUDENS, d'ORAN, H.M.I. Desgenettes à LYON, VAL DE GRACE à PARIS et PERCY à CLAMART), entre juin 1959 et mai 1962. Parmi ces sept malades, quatre sont de jeunes soldats appelés, deux des employés d'Etat, et un seul est militaire de carrière.

Nous avons décidé de classer ces observations par ordre de durée de la maladie, de la plus courte à la plus longue, en ne tenant compte, pour plus de précision que des délais d'hospitalisation.

Les deux derniers cas se séparent nettement des cinq autres par le fait que les intéressés survivent, à l'opposé de tous les autres.

Pour mieux établir les points communs et les différences entre ces observations nous avons résumé dans des tableaux récapitulatifs les principales caractéristiques cliniques, anatomiques, hématologiques qui étayeront notre discussion et permettront d'aborder le chapitre thérapeutique.

OBSERVATION 1

MAUPIN B. Médecin Lieut. Colonel
VIGNE J.V.A. Médecin Commandant
REYNIER C. Médecin Commandant
MOREL R. Médecin Capitaine
FELIX H. Médecin Capitaine

L'observation que nous rapportons illustre, une fois encore, combien peut être apparemment rapide l'évolution d'une hémopathie chez un adulte jeune, soumis pourtant à des examens cliniques périodiques.

Le 1^{re} classe G. Pierre est hospitalisé à l'hôpital militaire Baudens, d'Oran, du 4 au 16 Juin 1959, pour infiltrat du sommet pulmonaire droit (découverte de radioscopie systématique). Il est âgé de 22 ans, a effectué 28 mois de service dont 24 en Afrique du Nord.

L'interrogatoire ne révèle aucun antécédent hématologique ni collatéral anormal.

Lui-même, en dehors des maladies infectieuses de l'enfance ne signale aucun antécédent pathologique avant la découverte radiologique actuelle.

Cet infiltrat du sommet droit régresse très rapidement: les investigations cliniques et biologiques s'avèrent négatives, le sujet quitte l'hôpital le 16 juin 1959 (CUTI négative).

Le soir même de son retour à l'unité il accuse un malaise général avec fébricule.

Des douleurs abdominales diffuses apparaissent; une asthénie intense, avec anorexie, en même temps qu'une tuméfaction de la région sous-angulo-maxillaire droite, fait décider une réhospitalisation à l'hôpital militaire Baudens, le 26 Juin.

On constate à ce moment là :

- 1 - Une hépatosplénomégalie considérable.
- 2 - Une polyadénopathie intéressant toutes les aires ganglionnaires superficielles, adénopathies dures, mobiles sans périadénite.
- 3 - Un purpura cutané prédominant sur les hypocondres, ecchymoses, et taches purpuriques sur les membres supérieurs et inférieurs.

Un hémogramme est pratiqué qui montre une anémie à 3.400.000 globules rouges, une hyperleucocytose avec 267.000 globules blancs dont l'immense majorité est constituée de cellules d'allure lymphocytaire.

Un examen du fond d'œil révèle une pâleur de la rétine, à droite et à gauche avec petites hémorragies le long des vaisseaux et un exsudat blanc donnant l'image en canoë classique dans les hémopathies (œil droit).

Un traitement est entrepris par héxadécadrol (7 mg 5 par jour) avec transfusions.

L'état général est immédiatement amélioré, en même temps que le syndrome purpurique la leucocytose retombe à 177.000.

L'amélioration de l'état général permet l'évacuation par voie aérienne sur le Centre de Transfusion Réanimation de l'Armée où le sujet arrive le 1^{er} juillet 1959.

A l'examen on retrouve le syndrome adénopathique généralisé à toutes les aires ganglionnaires sans périadénite.

L'hépatomégalie est importante, le foie dur, dépasse le rebord costal de 4 travers de doigt.

La splénomégalie est également très marquée, la rate est perçue énuclée de sa loge.

On constate une éruption purpurique sur les membres inférieurs et sur le voile du palais.

Les épistaxis sont fréquentes.

Les examens biologiques pratiqués (le traitement par hexadécadrol ne subissant aucun changement) montrent :

- 1- Une aggravation progressive de l'anémie malgré les transfusions.
- 2- Une diminution du nombre des plaquettes et une remontée de la leucocytose.

Nous nous contenterons de rapporter ici les données de l'hémogramme pratiqué la veille de la mort, le 15 juillet 1959.

Globules ROUGES	2.870.000
Globules BLANCS	214.000
avec 81% de lymphocytes jeunes et 13% de cellules blastiques.	
PLAQUETTES	64.000

Pendant le court séjour au C.T.R.A. une ponction ganglionnaire pratiquée le 8 juillet 1959 confirme le diagnostic de lymphosarcomatose vers lequel on était conduit par :

- le contexte clinique.
- le contexte hématologique (leucocytose constituée de jeunes lymphocytes à noyau bourgeonnant, avec une proportion relativement faible de lymphoblastes).
- le contexte radiologique.

En effet, les radiographies thoraciques, standard face et profil, montrent l'existence d'une image médiastinale anormale située dans le médiastin moyen et inférieur que des tomographies permettent de dissocier en 2 éléments :

d'une part : dans le médiastin inférieur une opacité dense et fusiforme à contours très réguliers, sur les plans antérieurs, d'autre part des images hilaires situées sur les plans 10 et 12 et correspondant à des hypertrophies ganglionnaires.

L'origine thymique de la première opacité semble indiscutable.

- La scène clinique s'aggrave brusquement le 13 juillet : douleurs très vives dans la région splénique.

- aggravation du syndrome hémorragique.

- apparition d'un ictère conjonctival et tégumentaire avec vomissements.

- dysphagie et dyspnée avec cyanose par compression.

De nouvelles radiographies objectivent la brusque augmentation de la masse médiastinale antérieure

Décès le 16 juillet 1959, dans un tableau asphyxique.

Une autopsie est pratiquée.

Nous retiendrons essentiellement les données suivantes :

- Rate énorme, congestive, infarctée, pesant 1.110 grammes.
- Foie très augmenté de volume, dur, pesant 3 ks 350.
- Vésicule bourrée de calculs de formation récente (cholestérol). La compression du cystique par des ganglions est évidente.
- Les reins sont congestifs, 220 grs.

Et surtout un **énorme thymus** pesant 756 grs, mesurant 23 cm. dans sa plus grande longueur et 14 cm. dans sa plus grande largeur. Il est dur, crayeux, crisse sous le couteau à la section.

L'intérêt de cette observation réside essentiellement dans les coupes d'anatomie pathologique dont nous vous donnons très rapidement le compte rendu :

Ganglions : Toute architecture ganglionnaire a disparu, le tissu est constitué par une néoformation tumorale ayant les caractères d'un lymphosarcome.

Thymus : Il ne subsiste aucun vestige du tissu thymique normal, absence complète de corps de Hassal, il s'agit d'un tissu lymphosarcomateux.

Foie, rate, reins : Ces trois organes sont envahis en totalité par le tissu lymphosarcomateux - De façon générale ce tissu lymphosarcomateux est constitué par des cellules de très petite taille qui se présentent comme des microlymphoblastes. - (Examens pratiqués par le Médecin Lieutenant-Colonel DARBON).

CONCLUSION :

Dans cette observation nous croyons devoir souligner les points suivants :

1- **L'extrême rapidité** de l'évolution, un mois d'hospitalisation en totalité.

2- **La généralisation viscérale** de cette hémopathie dont le point de départ peut être recherché dans cet énorme thymus attardé dont l'ancienneté est attestée par son caractère dur et fibreux.

3- **Le stade leucémique** immédiatement décelé dès l'hospitalisation.

4- **L'inefficacité**, même temporaire des hormones corticales.

Nous pouvons dire qu'il s'agissait d'une hémolymphoblastosarcomatose.

OBSERVATION 2

Service du Médecin Lieutenant - Colonel OUGIER

Le 2^{me} classe J...Armand est hospitalisé le 12 Décembre 1962 à l'Hôpital Militaire Baudens à Oran : dyspnée d'effort et de décubitus apparue progressivement il y a un mois environ, accompagnée d'anorexie et d'asthénie. Il est âgé de 21 ans et a effectué 12 mois de service dont 8 en Afrique du Nord.

Dans ses antécédents on ne relève qu'une bronchite grippale en février 1962 avec cuti-réaction négative à cette date.

C'est à l'occasion d'efforts minimes tels la montée d'un escalier et lors du transport de sa compagnie en altitude que le sujet avait remarqué un essoufflement anormal devenu assez vite permanent, l'obligeant depuis peu à dormir avec un oreiller. De plus, un point de côté sous-mammaire bilatéral à type de picotement a fait son apparition sans qu'il existe de toux ou d'expectoration.

A L'ENTREE

La température est à 38°, le poids est de 75 kgs pour 1 m 59.

L'examen note un pouls à 130, et des bruits cardiaques un peu assourdis, sans souffle ni galop. La Tension Artérielle est à 14/8. Il existe une discrète cyanose des lèvres, mais pas de reflux hépato-jugulaire.

A l'étage thoracique, on constate une tendance à la polypnée, une submatéité des deux bases avec abolition des vibrations vocales et une diminution très nette du murmure vésiculaire remontant jusqu'à la pointe de l'omoplate ; pas de frottement ni de souffle.

La Radioscopie montre, outre un gros ventricule gauche et un thorax élargi, l'absence d'épanchement.

Au niveau de l'abdomen, pas d'hépatosplénomégalie à signaler, pas de troubles digestifs, mais un léger météorisme.

Le reste de l'examen est négatif.

Un **hémogramme** donne des chiffres normaux (Leucocytose modérée).

GR	4.900.000
GB	15.800
Poly neutro	69
Poly éosino	5
Mono	15
Lympho	11

Fibrinémie : 4,6 g / litre.

La **Radiographie Thoracique** montre une silhouette cardio-vasculaire normale, un flou des deux bases sans image parenchymateuse suspecte, et un sinus Costo-diaphragmatique droit comblé.

Cependant, l'aspect clinique étant celui d'un épanchement abondant de la base droite, on fait une **ponction exploratrice** qui ramène un liquide puriforme, café au lait, très fluide, dont la culture se révèle stérile, mais qui contient les éléments suivants :

Hématies :	90 %
Polynucléaires :	8 %
Lymphocytes :	2 %
Cellules.	

L'examen chimique révèle :

18 g. / litre d'Albumine
0,24 g / litre de Sucre

Le 18 Décembre

Nouvelle ponction évacuatrice qui ramène 700 cc de liquide café au lait.

Un nouvel examen découvre une "masse sus et retro claviculaire gauche" en regard du tiers interne de la clavicule, de consistance ferme, de la grosseur d'une noix, mobile sous la peau, fixe sur les plans profonds.

Le 19 Décembre

Un **nouveau cliché thoracique** montre un aspect dépoli de la base gauche, ainsi qu'une opacité dense, bien limitée, située derrière le manubrium sternal, visible sur le profil mais invisible de face.

Une ponction évacuatrice ne ramène que 10 cc de liquide identique, stérile.

Le 21 Décembre

On décide de pratiquer une biopsie du nodule sus-claviculaire, et de nouveaux prélèvements de liquide de ponction en vue d'analyses.

L'examen anatomo-pathologique du ganglion montre de nombreux petits fragments de tissus graisseux envahis de **cellules lymphocytaires et lymphoblastiques**.

Le liquide de ponction, devenu purulent contient un coagulum riche en cellules, toutes altérées, dont :

- 40 % sont méconnaissables,
- 56 % sont de type lymphocytaire,
- 1 % sont des polynucléaires,
- 1 % des cellules endothéliales.

Le 24 Décembre

Un nouvel examen clinique confirme la persistance de l'épanchement bilatéral, alors que les aires ganglionnaires sont libres. Le météorisme abdominal a diminué et on perçoit alors, **dans la fosse iliaque droite**, une masse un peu mobile, allongée verticalement, de consistance ferme, indoïore, évoquant une tumeur caecale.

EN SOMME :

Il s'agit d'un lymphosarcome révélé à la suite d'une pleurésie puriforme aseptique, avec localisation ganglionnaire sus-claviculaire gauche, sans localisation médiastinale évidente. - A signaler, une tumeur palpable de la fosse iliaque droite.

Le 28 Décembre

Le malade, qui a maigri de 12 ks depuis 1 mois et demi, est évacué par avion sur l'Hôpital du Val de Grâce, où on constate, dès l'entrée, une aggravation de la dyspnée, avec polypnée. La température reste à 38°.

A l'examen, la distension abdominale s'est accentuée, la tumeur de la F.I.D. a augmenté de volume, mais la rate n'est toujours pas perçue.

Le 30 Décembre

Devant la persistance de la dyspnée on pratique une nouvelle ponction évacuatrice : dans les 200 cc de liquide puriforme et teinté de sang, la cytologie révèle 90 % de BLASTES.

On institue alors un traitement à base de Delta Cortisone, à raison de 100 puis 125 mg par jour, à laquelle on associe des prises journalières de Isoniazide.

Le 2 Janvier 1963

L'Hémogramme pratiqué donne les résultats suivants :

G.R.	5.000.000
G.B.	14.600
Plaquettes	67.000
Poly neutro	41
Lympho	30
Mono	17
Leucoblastes	8
Myélocytes neutro	2,5
Métamyélocytes neutro	1,5

Le Myélogramme donne :

Leucoblastes	95,4 %
Métamyélocytes neutro	0,4 %
Polynucléaires neutro	0,4 %
Lymphocytes	1,6 %
Erythroblastes polychromato	1,0 %
Erythroblastes acidophiles	0,8 %
Monocytes	0,4 %

Les éléments anormaux du myélogramme sont des cellules leucosiques d'assez petite taille (10 à 20 µ) à noyau encoché, multinucléolé, à chromatine irrégulière à mince sertissure de protoplasme très hyperbasophile, hyalin, sans granulation ni corps d'Auer. On note des images de mitose; en somme: aspect de leucoblastes inciférenciés, évoquant des paralympoblastes.

Cependant, sous l'influence du traitement, une amélioration clinique sensible se manifeste.

La Diurèse se maintient à 1,75 litre sans albuminurie ni glycosurie, avec un taux de 15,8 g d'urée.

L'examen cyto-bactériologique des urines décèle, outre un important dépôt de phosphates calciques et la présence de nombreux cristaux d'acide urique, une discrète leucocyturie. La culture est riche en Eschérichia Coli, stérile sur læwenstein.

Le 7 Janvier

Un nouvel hémogramme précise une baisse sensible de la leucocytose, avec diminution des cellules jeunes:

G.R.	4.480.000
G.B.	4.300

Plaquettes	49.000
Poly neutro	30,5
Lymphocytes	62
Monocytes	1,5
Lymphoblastes	4,5
Myélocytes Neutro	1
Métamyélocytes neutro	0,5

La **Radiographie thoracique** constate à nouveau la présence d'une opacité rétrosternale homogène de forme triangulaire à base antérieure, ne modifiant pas sensiblement le contour antérieur de la trachée.

D'autre part, il existe une autre opacité au niveau de la base gauche, avec flou et surélévation de l'hémicouple, difficile à interpréter.

Le 9 Janvier

On pratique un lavement baryté en vue d'identifier la tuméfaction caecale trouvée à la palpation; la baryte progresse de façon régulière et indolore et franchit la valvule de Bauhin en quelques minutes; mais, au niveau du caecum effilé en cône, se dessine une image d'empreinte du bord interne, associée à un aspect marécageux, multilacunaire, de la dernière anse iléale. L'insufflation confirme l'image d'amputation du bas-fond caecal.

Le 12 Janvier

L'état du malade s'aggrave: la température remonte à 39°; une Dyspnée permanente très pénible s'installe, s'accompagnant de tirage sus-claviculaire.

Le lendemain matin la scène respiratoire devient dramatique, avec une polypnée à 60, un tirage impressionnant, une cyanose des pommettes et des lèvres.

La tension artérielle est à 10/6, le pouls à 140, la température monte encore (40°). Vers 11 heures 30, le malade meurt par syncope respiratoire, avec rejet d'une mousse sanglante.

EN RESUME

Cas typique de Leucosarcomatose à évolution très rapide nettement diphasique avec un premier stade tumoral aleucémique et un deuxième stade leucémique où se retrouvent, dans le sang périphérique, les éléments lymphoblastiques de la tumeur ganglionnaire.

OBSERVATION 3

Service du Médecin Lieutenant - Colonel OUGIER

Monsieur S... Marcel, 40 ans, employé civil à la S.A.S. de Michel, en Afrique du Nord, est adressé d'urgence à l'Hôpital de Tizi-Ouzou, le 24 février 1962, pour un syndrome appendiculaire aigu.

A l'entrée dans le service de chirurgie, ce malade, chez qui l'interrogatoire ne révèle aucun antécédent notable, présente un tableau de douleur vive au point de Mac Burney, et des vomissements bilieux incoercibles. A l'examen on note une langue saburrale et une défense importante de l'hémi-abdomen droit. La température est à 37°5, le pouls à 100.

Devant ce syndrome abdominal aigu, le chirurgien décide l'intervention le jour même.

- Une incision pararectale droite, pratiquée sous anesthésie générale, fait jaillir à la surprise de l'opérateur une abondante quantité de liquide d'ascite, et découvre une tumeur mésocœliaque développée dans l'épaisseur et la racine du mésentère, remaniant le grêle qui est épaissi et lardacé, induré sur le bord mésentérique.

Cette tumeur est dure, ligneuse, fixée en arrière, indépendante du pancréas. L'épiploon est épaissi et lardacé.

L'inventaire des autres viscères étant négatif, on prélève du liquide d'ascite et un fragment d'épiploon, pour examen anatomo-pathologique. La tumeur ponctionnée, très hémorragique, ne permet pas de prélèvement.

Le lendemain de l'intervention, la fièvre à 39° et le pouls à 110 imposent un traitement antibiotique à fortes doses, à base de **Tifomycine** intramusculaire, associée à des perfusions veineuses de **Panicilline** et de **Terramycine**.

Une émission de gaz se fait au 2^e jour, tandis que la fièvre et le pouls décroissent lentement, et que l'hématocrite et la protidémie se normalisent en quelques jours.

La cuti-réaction se révèle négative, l'examen cyto-bactériologique des urines ne montre rien d'anormal; la V.S. est égale à 5/15.

L'Hémogramme pratiqué à l'entrée montrait :

5.480.000 globules rouges
8.300 globules blancs dont
80 % de polynucléaires neutrophiles
20 % de lymphocytes.

L'examen au laboratoire du liquide d'ascite prélevé à l'intervention donne les résultats suivants :

Albumine : 100 g °/oo
Rivalta : positif
Pas de B.K. à l'examen direct
Cytologie Polynucléaires ++
Lymphocytes ++
Cellules ++
Hématies ++

Au bout de 6 jours de traitement, alors que la température est redevenue subfébrile (37°5), la pénicilline est arrêtée en raison de réactions allergiques très intenses, et remplacée par de l'Oléandomycine per OS, associée à du Cortancyl à faibles doses.

La Terramycine est également donnée per OS.

Le 8 mars 1962

Le malade est évacué à l'Hôpital Maillet; il présente alors une baisse de l'Etat général, avec un amaigrissement intense, une diarrhée profuse malgré la prise de Biolactyl et des douleurs gastriques avec vomissements fréquents.

A l'examen, on note une ascite importante, dont le liquide s'écoule par l'incision fistulisée. La vitesse de sédimentation et l'hémogramme sont normaux.

Un nouveau traitement est alors institué :

Oxyferriscorbone à doses croissantes :
1/2 cm3 le 1er jour,
1 cm3 le 3me jour,
1,5 cm3 le 5me jour,
et ainsi de suite, jusqu'à une dernière dose de 5 cm3.

Vitamine B 12
Terramycine per OS.

Le 16 Mars

on constate une amélioration clinique

- Régression des vomissements
- Amélioration de l'alimentation

Diminution d'intensité de la diarrhée
Diminution du ballonnement abdominal.

Mais cette amélioration est de courte durée, et dès le 19 mars, alors que la température reste subfébrile et que la diarrhée disparaît, le pouls s'accélère, une anorexie s'installe, un météorisme abdominal se constitue avec écoulement d'un liquide jaunâtre par la fistule.

- C'est alors que parvient le résultat de l'examen anatomo-pathologique du fragment d'épiploon prélevé à l'intervention. Il s'agit de tissu adipeux dissocié par des éléments monomorphes arrondis, riches en mitoses, et dont la malignité ne prête à aucun doute : «Lymphosarcome».

En même temps, on note une prothidémie totale à 54 gpl, 31 gpl de sérine, et 23 gpl de globuline, et un rapport sérine/globuline égal à 1,34.

◆ En présence d'un tel diagnostic, on modifie la thérapeutique en prescrivant de l'**Endoxan**, à la dose de 50 puis progressivement à 200 mg par jour.

Le 22 Mars

Un hémogramme donne les chiffres suivants :

Globules rouges	4.100.000
Globules blancs	8.000

dont

- 76 Polynucléaires neutrophiles.
- 2 Polynucléaires éosinophiles.
- 0 Polynucléaire basophile.
- 19 Lymphocytes.

Malgré l'endoxan, l'état général s'altère, l'amaigrissement et l'anorexie progressent, l'écoulement liquidien par la fistule abdominale persiste, la température reste subfébrile, le pouls bat à 120.

Le 3 Avril

La formule numération révèle une chute importante des leucocytes à 1.200 éléments par mm3. On arrête alors l'endoxan et on prescrit trois injections par jour de Leuco-4-Fort.

Une légère amélioration clinique est constatée, et le malade est alors évacué par avion sur l'Hôpital du Val de Grâce où il arrive le 6 avril.

A L'ENTREE : Il s'agit d'un malade cachectique, dans un état d'adynamie complète, avec une polypnée superficielle et des vomissements fréquents.

L'abdomen, météorisé, est déformé par une volumineuse tumeur en saillie dans la fosse iliaque droite, dure non douloureuse, du volume d'une tête de nourrisson. L'examen révèle une matité dans la région dorsale des deux hémithorax, avec frottements pleuraux, signant l'épanchement pleural bilatéral.

La tension artérielle se maintient à 10/6 cependant qu'une tachycardie à 180 s'est installée; les bruits du cœur sont de timbre rude, râpeux, faisant penser à un épanchement péricardique.

Les téguments de l'abdomen et des espaces intercostaux sont le siège d'un purpura et de téléangiectasies.

A ce tableau se surajoute bientôt une occlusion intestinale aigue, une acétonurie, et malgré la mise en place rapide d'une transfusion de 500 cm3 de sang additionnés de Trophysan Glucidique et de 50 mg d'Hémisuccinate d'Hydrocortisone suivie d'une perfusion de sérum glucosé isotonique, le malade décline rapidement.

Le 7 Avril

Un Hémogramme est pratiqué et donne les chiffres suivants :

- plaquettes	119.000
- globules rouges	3.860.000
- globules blancs	13.600

dont 20 polynucléaires neutrophiles,

26 lymphocytes

10,50 monocytes

27,50 **leucoblastes**

16 **paraleucoblastes**

Nous constatons un changement frappant de cette formule numération par rapport aux précédentes : l'apparition brutale entre le 3 et le 7 avril de cellules leucoblastiques dans la proportion de 43 % des éléments blancs, au niveau du sang périphérique.

C'est alors que le dénouement de la maladie s'opère : le malade dyspnéique, cachectique meurt le 8 avril 1962 à 7 heures. Un prélèvement de la table externe du sternum est effectué post-mortem, et adressé au laboratoire qui donne la réponse suivante :

Moëlle osseuse envahie par une nappe dense de cellules monomorphes à grands noyaux clairs, multinucléés du type lymphoblastique. Moëlle osseuse de leucose aigue».

EN RESUME

Chez un malade adressé dans un service de chirurgie pour un syndrome pseudo-appendiculaire, on découvre, à l'intervention, une volumineuse tumeur méso-cœliaque dont l'examen histologique révèle la nature lymphosarcomateuse.

Après un traitement de quinze jours à base d'Endoxan, on constate une baisse brutale des leucocytes (1200/mm³) alors que jusque là les hémogrammes étaient normaux. Malgré le traitement, l'état du malade s'altère rapidement et, la veille de la mort, le sang périphérique est envahi de **cellules leucoblastiques**. L'examen nécropsique de la moëlle sternale confirme le diagnostic de leucose aigue.

Ainsi, nous sommes en droit de parler de leucosarcomatose, dont cette observation réunit tous les critères cliniques, anatomiques et hématologiques. La présence d'une tumeur mère abdominale offre une particularité intéressante, de même que l'extrême brièveté de l'évolution clinique (1 mois et demi).

OBSERVATION 4

Service du Médecin-Commandant FELIX

Monsieur C... Marius, âgé de 56 ans, veilleur de nuit, marié et père de six enfants, est adressé dans le service de Médecine le 6 avril 1962, pour un syndrome de compression médiastinale d'apparition récente.

Dans ses antécédents, on relève, outre une appendicite opérée à 21 ans

une syphilis primaire à l'âge de 33 ans, traitée régulièrement au Muthanol.

L'histoire actuelle débute dans les premiers jours de mars 1962, au décours d'une rhino-pharyngite banale, par l'apparition insidieuse et progressive d'une sensation d'oppression tho-

racique, l'installation d'une toux rebelle, à recrudescence nocturne qui entraîne l'insomnie et lui fait consulter son médecin.

Celui-ci a la surprise de découvrir à l'examen radioscopique une volumineuse masse médiastinale droite qui lui fait craindre, connaissant les antécédents, un anévrisme de la crosse de l'Aorte, malgré des réactions sérologiques négatives à cette date.

A L'ENTREE :

On se trouve en présence d'un homme à l'état général bien conservé, apyrétique; le poids est de 62 ks 800 pour une taille de 1 m 64; la vitesse de sédimentation est normale; la cuti-réaction est négative. On ne note ni sucre ni albumine dans les urines.

Ce malade accuse, outre les signes fonctionnels précédents, une gêne de la déglutition sans dysphagie vraie, et une légère dyspnée. De plus, il se plaint depuis 15 jours d'un prurit rebelle, assez intense pour entraîner des lésions de grattage.

A L'EXAMEN :

La tension artérielle est à 16/8, et les bruits du cœur sont normaux.

L'auscultation pulmonaire est négative.

L'abdomen est souple, mais le pôle inférieur de la Rate est perçu, dur.

Présence d'adénopathies multiples, de tailles variables, mais de consistance dure, élastique, non adhérentes, sans périadénite, trouvées :

- le long des sterno-cleïdo mastoïdiens.
- dans le creux sus-claviculaire droit.
- dans l'aire axillaire droite.
- dans les plis inguinaux droit et gauche.

Le signe du Lacet est positif.

L'examen neurologique est normal, y compris la motricité pupillaire.

La radioscopie thoracique révèle une tumeur médiastinale non pulsatile, immobile.

Un cliché fluoroscopique Standard montre une volumineuse opacité dense,

homogène, bombant dans l'hémithorax droit, accolée à la silhouette cardiaque qui est refoulée vers la gauche. De profil, cette masse apparaît antérieure, coiffant l'ombre cardiaque et refoulant la trachée en arrière ;

Les **Tomographies** précisent les contours polycycliques de cette tumeur affirmant sa nature ganglionnaire et éliminant une ectasie aortique.

Un Hémogramme donne les chiffres suivants :

Globules rouges	4.020.000
Globules blancs	13.400
Polynucléaires	
Neutrophiles	52
Basophiles	0
Eosinophiles	2
Mononucléaires	
Lymphocytes	25
Monocytes	21
Plaquettes	201.000
Réticulocytes	3%/oo

Donc, légère Leucocytose, sans anomalie de la formule.

Le 10 Avril

On décide de pratiquer une biopsie d'un ganglion sus-claviculaire en vue d'un examen histologique ; or, quelques heures après le prélèvement, une brusque ascension thermique à 40° se manifeste, ainsi qu'une **éruption cutanée généralisée** à type de Prurigo lymphadénique de Dubreuil caractérisée, outre le prurit, par :

- un syndrome purpurique de type hémopathique, avec pétéchies et ecchymoses.
- de nombreuses rhagades,
- de nombreuses papules sèches infiltrées, cernées d'érythème, dont la plupart sont blanches, quelques unes violacées.

La plupart des éléments de ce tableau sont des lésions non spécifiques d'hématodermie, mais les papules violacées se présentent comme des lésions spécifiques : un examen histologique affirme le diagnostic de Réticulopathie maligne.

Le 11 Avril

Devant ces phénomènes inattendus, un nouvel examen de sang est pratiqué, donnant la formule suivante:

Globules rouges	4.050.000
Globules blancs	59.400
Polynucléaires	
Neutrophiles	20 %
Basophiles	0
Eosinophiles	2
Mononucléaires	
Lymphocytes	13
Monocytes	4
Lymphoblastes	34
Cellules réticulo endothéliales	13
Cellules monocytoides	14

Donc, stigmates sanguins de leucose aigue, avec prolifération d'éléments lymphoïdes immatures et de cellules réticulaires.

Le 12 Avril

Apparition d'une épistaxis importante de la narine droite, que seule une cautérisation réussit à enrayer. Cependant la crase sanguine est peu modifiée :

- Temps de saignement	3 m 30
- Temps de coagulation	4 m
Quick	55%
Howell :	égal au Témoin.
Test de résistance à l'Héparine:	
11 m. pour le sang du malade	
8 m pour le Témoin	

Par contre on note une chute importante des plaquettes sanguines dont le nombre est 56.700/mm³.

L'examen ophtalmologique décèle une décoloration papillaire, surtout temporale au fond d'œil.

EN SOMME: chez ce sujet de 56 ans qui présentait à l'entrée dans le service un tableau de tumeur ganglionnaire multiple avec localisation médiastinale prédominante sans anomalie notable du sang circulant, la scène se transforme brutalement à l'occasion d'une biopsie ganglionnaire qui déclenche une poussée thermique

avec éruption cutanée, à type de réticulopathie et surtout envahissement du sang périphérique par un processus leucosique aigu où se manifeste une proportion notable d'éléments du SRE à côté de lymphoblastes.

On décide alors d'enrayer le processus leucosique par la corticothérapie à doses massives : on utilise la Delta Cortisone à raison de 30 mg, puis 60 et enfin 100 mg par 24 heures, en lui associant du chlorure de Potassium (1 g. jour).

De plus, on essaie de lutter contre les phénomènes hémorragiques par la vitamine K1 per OS, à dose de 100 gouttes par jour.

On complète ce traitement par la prise quotidienne de Gardénal et de Phénergan contre l'insomnie et le prurit.

On assiste alors à une chute rapide de la fièvre et à une légère atténuation du prurit, mais le 14 avril, un hématome du sein droit se constitue brutalement tandis que la thrombopénie s'accroît, que le taux de Prothrombine tombe à 22 %, et que la Leucocytose s'élève après une brève phase de décroissance.

Le 19 Avril

L'Hémogramme est le suivant :

Globules rouges	3.800.000
Plaquettes	38.000
Globules blancs	140.000
Polynucléaires	
Neutrophiles	15 %
Basophiles	0
Eosinophiles	2
Mononucléaires	
Lymphocytes	10
Monocytes	1
Blastes	63
Cellules R.E.	9
Erythroblastes polychromatophiles	1%
Erythroblastes basophiles	1%

Les examens complémentaires pratiqués à cette date donnent des chiffres pratiquement normaux ou peu modifiés :

Electrophorèse des Protéines sériques:

Protéines totales 90

Fractions protéiques :

Albumine	54,5
alpha 1	2,5
alpha 2	6
beta	12
gamma	25

Rapport A/G : 1,19

Ionogramme sanguin :

Osmolarité	297 meq/l
Potassium	3,7 meq/l
Sodium	135 meq/l
Urée	0,43 g/l

Ionogramme urinaire :

Potassium	40 meq/l
Sodium	110 meq
Urée	22 g

En raison des médiocres résultats obtenus, le traitement est alors modifié par l'adjonction de :

- **Purinéthol** à la dose de 150 mg par 24 heures, les 4 premiers jours, 100 mg ensuite.

- Transfusions de sang isogroupe répétées, à raison de 250 cc tous les deux jours.

Dès la semaine suivante, une amélioration sensible des signes hématologiques est constatée, les stigmates de leucose aigue disparaissent à l'exception de la thrombopénie qui réagit plus lentement à la thérapeutique.

Voici l'hémogramme du 28 Avril:

Globules rouges	3.760.000
Globules blancs	5.200
Polynucléaires neutrophiles	60 %
Lymphocytes	25 %
Monocytes	12 %
Blastes	1 %
Cellules R.E.	1 %
Plaquettes	30.000

La radiographie thoracique contate à cette date une très importante diminution de volume de l'opacité mé-

diastinale droite tandis que la silhouette cardiaque reprend sa place normale.

Parallèlement la scène clinique s'améliore ; disparition du Prurit et atténuation des signes de compression médiastinale (dyspnée très légère, pas de toux). L'appétit est normal, cependant le sommeil reste médiocre, et il persiste des petites épistaxis matinales.

On diminue progressivement les doses des médicaments :

- suppression du Purinethol le 5 mai.
- Maintien de la Delia Cortisone à raison de 80, puis 60 mg par jour.
- Arrêt des transfusions sanguines le 7 mai.
- Vitamine K1 per OS.

Le 17 mai

Le malade part en convalescence chez lui, continuant ses prises quotidiennes de Cortancyl, mais la rémission sera de courte durée, puisque le 23 Mai l'hémogramme pratiqué montre la réapparition d'éléments jeunes dans le sang : 18 % de lymphoblastes.

Dès lors la maladie subira une nouvelle poussée évolutive extrêmement sévère.

- Les épistaxis reprennent et s'aggravent.

- Des échymoses apparaissent au moindre traumatisme.

- Les adénopathies axillaires augmentent rapidement de volume et deviennent adhérentes à la peau.

- Le foie et la rate débordent de deux travers de doigts le rebord costal.

Ces signes alarmants contrastent avec un état général relativement conservé : pas de fièvre ni anorexie, légère prise de poids, VS : 5/11.

Hémogramme du 29 Mai

Globules rouges	3.750.000
Globules blancs	108.000

Polynucléaires neutrophiles	16
Lymphocytes	10
Blastes	66
Cellules R.E.	6
Plaquettes	45.000

On institue un nouveau traitement d'urgence :

Purinéthol	150 mg - jour
Delta Cortisone	100 mg
Solumedrol	40 mg
Transfus. isogroupes:	250 cc par jour
Bilkaby :	3 comprimés par jour
Vitamine K I	20 mg
Terramycine	500 mg

Malgré cet éventail thérapeutique on ne constate plus aucune amélioration : l'état général du malade décline, des troubles digestifs surviennent : Brûlures d'estomac, petits phénomènes

diarrhéiques, douleurs au niveau de l'hypocondre droit et de la fosse lombaire droite nécessitant l'injection de Morphine. Vomissements aqueux. Le malade se couvre d'ecchymoses, les épistaxis ne tarissent plus.

Hémogramme du 2 Juin

Globules rouges	3.260.000
Globules blancs	224.000
Polynucléaires neutrophiles	8 %
Lymphocytes	2 %
Blastes	81 %
Cellules R.E.	7 %
Plaquettes	8.000

Le 9 Juin

Brusque aggravation dans l'après-midi : le malade sombre dans un état comateux et hyperthermique, et il meurt dans la nuit.

OBSERVATION 5 (INÉDITE)

Service du Médecin - Commandant PERNOT

Le 2me Classe M... Bernard est hospitalisé d'urgence le 13 Juillet 62, à l'Hôpital Militaire Percy, à Clamart, pour un syndrome de compression médiastinale d'apparition brutale. Il est âgé de 21 ans et a effectué 13 mois de Service en France.

Dans ses antécédents, on relève, le 11 Mai 1961, un Pneumothorax spontané revenu rapidement à la paroi, grâce à la désinsufflation; le sujet reprend son travail le 1er juin 1961. Le 1er juillet 1961, lors de l'incorporation, la Radiographie montre une image thoracique normale; la cuti-réaction est positive. Cependant, depuis la fin de septembre 61 le sujet se plaint de douleurs thoraciques survenant l'après-midi et souvent la nuit, entraînant une insomnie, puis, plus récemment d'une dyspnée d'effort et même d'une dysphagie modérée.

Mais c'est la nuit du 12 au 13 juillet 1962 que s'ouvre la scène clinique, par l'apparition de douleurs précordiales très violentes avec dyspnée, cyanose des extrémités et tachycardie à 140.

Cet épisode entraîne l'hospitalisation.

A l'Entrée à l'Hôpital

on note, outre une fièvre à 38°5 et un amaigrissement de 12,500 ks en un an :

1 - Un syndrome de compression médiastinale de type cave supérieur, avec une circulation veineuse très marquée au niveau du thorax mais surtout des épaules, un œdème comblant le creux sus-claviculaire, et une pression veineuse à 27.

2- Un frottement péricardique typique à l'auscultation cardiaque avec une tension artérielle 10/7.

Le reste de l'examen est pratiquement normal : absence de signes pulmonaires suspects à l'auscultation, absence de splénomégalie. Cependant une légère hépatomégalie et quelques micro-adénopathies cervicales et axillaires gauches attirent l'attention, sans qu'il existe pour autant de purpura ni de syndrome hémorragique, sans anomalie au Fond d'œil.

- L'examen neurologique est strictement négatif.

- La **radiographie thoracique** montre alors un élargissement du Médiastin supérieur; les tomographies passant par le plan de bifurcation trachéale objectivent des adénopathies hilaires bilatérales, sus-hilaires gauches, para-trachéales et sus-hilaires droites.

- La Bronchoscopie décèle une compression extrinsèque très importante de la trachée et des bronches-souches, qui sont très rétrécies.

- L'Electrocardiogramme met en évidence un syndrome électrique diffus de lésion ischémie, maximum dans les dérivations précordiales.

- La vitesse de sédimentation est de 30 mm à la première heure, de 60 à la deuxième heure.

En somme il s'agit alors :

1- D'une tumeur du médiastin avec polyadénopathies, révélée par un syndrome de compression médiastinale.

2- D'une atteinte péricardique de voisinage caractérisée par l'association :

- d'algies précordiales violentes
- d'un frottement péricardique
- d'un syndrome électrique de lésion ischémie diffuse.

C'est alors qu'un Hémogramme donne la formule-numération suivante :

Globules rouges	4.580.000
Leucocytes	16.100
avec :	
Cellules blastiques	68 %

Polynucléaires	18 %
Lymphocytes	
et moyens mononucléaires	13,5 %
Monocytes	6,5 %
Fiaquettes : 284.000 puis 132.000	

Il s'agit donc de toute évidence, d'une leucose aigue coexistant avec la Tumeur médiastinale ainsi qu'en témoigne la présence, en proportion importante dans le sang circulant, d'éléments blastiques qui comportent des Corps d'Auer dans leur cytoplasme.

Un **Myélogramme** est alors pratiqué qui donne les chiffres suivants :

Erythroblastes	2,0 %
Lignée granulocytaire	2,8 %
Lymphocytes	4,8 %
Myéloblastes	0,2 %
Polynucléaires neutrophiles	2,4 %
Polynucléaires éosinophiles	0,2 %
Cellules du tissu Réticulo-Endothélial (Plasmocytes)	0,8 %
Eléments anormaux	89 %
de cellules immatures (leucoblastes)	
Mitoses	0,6 %

CONCLUSION

Moëlle riche constituée presque exclusivement de cellules immatures (Leucoblastes) dont un grand nombre présentent dans leur cytoplasme des batonnets d'Auer.

La **Biopsie d'un ganglion cervical** est également pratiquée. Elle montre une infiltration diffuse du tissu adipeux par des cellules leucosiques ayant les caractères de leucoblastes.

L'**Immunoélectrophorèse** révèle une augmentation des gamma Globulines, des alpha 1 et de l'ensemble des alpha 2 (Haptoglobine, alpha 2 lipoprotéines et alpha 2 macroglobulines)

Devant ce tableau clinique fait de l'association d'une tumeur médiastinale avec atteinte péricardique, et d'une leucose aigue, le traitement suivant est engagé :

Deltacortisone à dose croissante, et jusqu'à 180 mg par jour.

Cyclophosphamide (Endoxan): 100 puis 200 mg par jour pendant 13 jours

Ce produit est arrêté à l'issue des 13 jours et remplacé par la **Vincalécoblastine** : une injection de 15 mg/semaine.

Le résultat du traitement est spectaculaire :

- Disparition des douleurs thoraciques et du syndrome d'atteinte péri-cardique.

- Reprise de l'Etat Général, avec cependant l'installation d'un état d'hypercorticisme thérapeutique.

- Retour à la normale du cliché thoracique en moins de deux mois, (tandis que persiste le laciis veineux thoracique).

- Diminution dans le sang périphérique, du nombre des cellules leucosiques qui disparaissent au bout de deux mois.

- Développement d'une mycose à *Candida Albicans* au niveau des muqueuses avec atteinte plus marquée de la cavité buccale et de l'œsophage, efficacement combattue par la **Mycostatine**.

On décide alors de poursuivre le traitement de la façon suivante :

- La Vincalécoblastine est donnée à raison d'une injection par semaine, de 15 mg. La dose est abaissée momentanément à 10 mg puis on la remonte à 15 mg.

- Deltacortisone à doses décroissantes : de 60 mg par jour, on descend à 50, puis 40 mg par jour.

A la fin du mois d'Octobre

(soit après trois mois de traitement), une rémission complète, clinique et hématologique est obtenue :

Le **Myélogramme**, pratiqué à l'Institut Gustave Roussy, dans le service du Pr Mathé, donne les résultats qui suivent :

Série rouge	30 %
Proérythroblastes	1
Erythroblastes basophiles	5
polychromatophiles	14
acidophiles	30

Série granulocytaire :	33 %
Promyélocytes	1
Myélocytes	8
Métamyélocytes	6
Polynucléaires	18

Série non myéloïde	17 %
Lymphocytes	12
Monoblastes ou Histioblastes	2
Plasmocytes	1

Série mégacaryocytaire
Présence de mégacaryocytes

Le 15 février 1963

Après sept mois de traitement, le malade est dans un état général satisfaisant, malgré des stigmates d'hypercorticisme thérapeutique.

Aucun syndrome hémorragique n'est apparu, les clichés thoraciques donnent des images sensiblement normales et la Pression Veineuse est de 16 cms.

Les tracés électrocardiographiques sont normaux.

Un hémogramme donne alors :

Globules rouges	4.190.000
Globules blancs	8.300

dont :

Polynucléaires neutrophiles	62 %
Lymphocytes	21,5 %
Monocytes	11 %
Myélocytes	5,5 %
Leucoblastes :	Néant
Plaquettes	286.000
Hémoglobine	14,5 gr %

Les seuls incidents notables sont un pneumothorax gauche survenu à la fin de janvier 1963, qui revient rapidement à la paroi, et la persistance d'un Muguet pharyngé discret.

La rémission clinique est complète.

Au cours du mois de Mars

on assiste malheureusement à une rechute :

Un syndrome d'atteinte cardiaque, analogue à celui du début, se manifeste à nouveau, témoin de l'envahissement local de la tumeur intrathoracique, sous forme d'une Péricardite et d'une dissociation auriculo-ventriculaire.

Des images nodulaires apparaissent dans les champs pulmonaires.

Le 1er Avril

l'état général s'aggrave brusquement

Un myélogramme est pratiqué peu avant la mort, montrant des Monoblastes dans une proportion d'environ 10 % et une Erythroblastose importante (habituelle chez les malades traités par la Vincaléucoblastine).

EN SOMME : Rechute du phénomène leucosique (restant cependant discret), et surtout envahissement de la tumeur médiastinale entraînant le décès.

OBSERVATION 6

Service du Médecin - Commandant FELIX

Monsieur S... Jean Gendarme, âgé de 34 ans, est adressé dans le Service de Phtisiologie de l'hôpital Desgenettes, le 14 mai 1962, pour une baisse de l'Etat Général, avec asthénie et amaigrissement. Il a effectué 12 ans de service, dont 5 en Afrique du Nord.

Dans ses antécédents on relève, en 1952, un Ulcus gastrique guéri par le traitement médical, avec disparition de l'image radiologique.

L'histoire actuelle débute un an auparavant par l'apparition insidieuse et progressive d'une asthénie, d'un amaigrissement, de troubles digestifs à type de pesanteur post-prandiale, et de maux de tête fréquents qui orientent les recherches vers une étiologie biliaire.

Une cholécystographie montre une vésicule atone, aussi un traitement médical est-il mis en œuvre, sans apporter d'amélioration.

La baisse de l'Etat Général se confirme, et au début du mois de mai 62, le sujet accuse un amaigrissement de 8 ks, tandis qu'apparaissent une fièvre tenace à 38° et des symptômes thoraciques: Toux sèche et irritative, pré-

cordialgies, dyspnée d'effort sur un fond de gêne respiratoire continue.

A l'entrée on est frappé par la pâleur du visage. La cuti est fortement positive, la V.S. est à 47/75.

L'examen révèle des bruits cardiaques bien frappés, une Tension artérielle à 12/7 et un pouls à 72. L'abdomen est souple; le foie est légèrement hypertrophié, la rate n'est pas perçue. Aucun signe pulmonaire suspect, pas d'anomalie des réflexes.

On note des adénomégalies au niveau des deux creux axillaires et des triangles de Scarpa, sous forme de ganglions du volume d'une bille, non adhérents aux plans profonds, mobilisables.

La **Radioscopie** montre une ombre suspecte du hile droit; un cliché pulmonaire précise alors une image d'adénopathie interbronchique et intertracheobronchique droite, à développement surtout antérieur.

L'**Hémogramme** du 16 Mai donne des chiffres normaux :

G.R.	4.240.000
G.B.	8.800

- Pas d'anomalie au Fond d'œil.
- Aucun stigmate de lésion rénale.

Le 22 Mai

On pratique une **bronchoscopie** qui affirme une très importante sténose du tronc intermédiaire par compression extrinsèque, en particulier sur le versant interne, par ganglion intertrachéo-bronchique et sous carinaire.

La **Biopsie** d'un ganglion axillaire gauche faite le même jour révèle à l'examen anatomo-pathologique un **lymphosarcome lymphoblastique**.

La recherche de B.K. par examen direct (puis inoculation) dans les prélèvements bronchoscopiques et ganglionnaires est négative.

Un **myélogramme** donne des chiffres normaux :

Médullogramme pauvre :	
Absence d'éléments anormaux.	
Métamyélo neutro	31,5
éosino	1,5
Myélocytes neutro	30,5
éosino	4
Promyélocytes	3
Plasmocytes	2
Erythroblastes baso.	4,5
acido	8
poly. ch.	12,5
Leucoblastes	0,5
Mégacaryocytes	0,5
Cellules réticulaires	2,5
Rapport de Mallarmé	2,7

Le **traitement suivant** est mis en œuvre :

Cortancyl	80 mg par jour
Isoniazide	2 comprimés par jour
Streptomycine	1 gr par jour

Le 1er Juin

On commence la **Radiothérapie** répartie en 4 champs d'irradiation :

- 1 champ thoracique antérieur
- 1 champ thoracique postérieur

Visant les aires ganglionnaires médiastinales

- 1 champ axillaire droit
- 1 champ axillaire gauche

Dès la 13^e séance on constate une régression importante des adénopathies axillaires et para trachéales droites, ce qui permet d'étaler les doses.

Le 9 Juillet

Après 34 séances, totalisant 2600 r par champ thoracique, 2.400 r par champ axillaire, la régression est totale.

Par ailleurs, à cette date, l'Hémo-gramme donne :

G.R	5.000.000
G.B	7.600
Polyneutro	76
Eosino	1
Lympho	22
Mono	1

Parallèlement, l'Etat général s'est amélioré; le poids se maintient à 62,500 ks pour 1 m 73; la V.S. est revenue normale. Les signes fonctionnels thoraciques se sont amendés. Le malade part alors en convalescence chez lui le 12 Juillet.

Mais, dès le **1er Aout**, après avoir progressivement diminué les doses de cortancyl jusqu'à l'arrêt complet, le malade subit brusquement une poussée thermique à 39°, reprise de la dyspnée et de l'asthénie.

A l'entrée dans le Service, la V.S. est très accélérée (85/110), mais la fièvre a cédé en quelques jours.

Un **cliché thoracique** montre une reprise du processus, sous la forme d'une opacité intertrachéobronchique droite.

Le 9 Aout

Un Hémogramme donne :

G.R	3.780.000
G.B	12.400
Polynucleaires neutro	76 %
Lymphocytes	9 %
Cellules à tendance histio-monocytaire à noyau bourgeonnant :	15 %
Plaquettes	140.000

Donc apparition d'éléments jeunes appartenant au système réticulo-en-

dothélial, au niveau du sang périphérique, dans une proportion notable (15%).

Un nouveau traitement est mis en œuvre :

Cortancyl 30 mg par jour

Endoxan intra-veineux 100 mg par jour

Le 28 Aout

Après 22 injections d'Endoxan, l'état général s'est considérablement amélioré. La V.S. est normale. On note une prise de poids de 6 ks, probablement sous l'effet du Cortancyl.

L'hémogramme, à cette date, est absolument normal, hormis une légère anémie.

G.R 3,930.000

G.B 6.000

Plaquettes 208.000
Disparition des éléments anormaux signalés plus haut.

Le malade repart alors chez lui, continuant son traitement par la prise de 30 mg de Cortancyl, 2 comprimés de Rimifon, une injection 1 M d'Endoxan par jour pendant 20 jours.

Au début d'octobre

La rémission clinique, hématologique et radiologique est complète. Seules persistent une Asthénie, une légère dyspnée.

Depuis cette date, aucune reprise des phénomènes tumoraux et leucosiques n'a été signalée aux examens systématiques. La dose de Cortancyl a été ramenée à 15 mg par jour.

OBSERVATION 7

Service du Médecin-Commandant ROUMAGOUX

Le soldat C... Daniel, âgé de 20 ans, est adressé dans le Service de Phtisiologie le 12 mai 1962, pour une Trachéobronchite aiguë fébrile, avec Toux et expectoration sanguinolente, au cours de laquelle sont apparues des adénopathies cervicales et sus-claviculaires gauches, qui ont attiré l'attention par leur nombre et leur allure.

Seuls antécédents notables dans l'enfance, des épisodes fréquents d'angines, sinusites et otites, et un virage de CUTI à l'âge de 4 ans.

A l'Entrée, ce qui frappe chez ce malade, c'est la déficience de l'Etat général et l'asthénie, plus que la toux et la fièvre modérée (38°5).

La vitesse de sédimentation est accélérée (81 / 104).

L'examen confirme la présence de ganglions petits et durs, mobiles, à la base du cou, dans les creux sus-claviculaires, et dans l'aire axillaire gauche.

La tension artérielle est à 11/7.

Les bruits du cœur sont normaux, l'auscultation pulmonaire est négative. Le foie et la rate ne sont pas perçus; les réflexes sont normaux.

La **radiographie thoracique** : (face et profil droit) montre une opacité médiastinale paratrachéale droite et gauche, et une ombre hilare gauche de contours polycycliques et de nature ganglionnaire probable.

L'Hémogramme donne :

G.R	4.300.000
G.B	24.000
Polynucléaires	
Neutro	81
Baso	0
Eosino	2
Lymphocytes	15
Monocytes	2
Plaquettes	236.000

Examens divers

Glycémie	0,73 g/l
Osmolarité	306 meq
Protéines totales	77 g/l
Urée	0,37 g/l

Le 15 Mai

Une **biopsie ganglionnaire** est pratiquée. L'Examen anatomo-pathologique constate un « aspect en faveur d'un Réticulo-lympho-sarcome ».

L'examen bactériologique direct, et plus tard la culture et l'inoculation ne décèlent pas de B.K.

On entreprend alors le traitement suivant :

Cortancyl	30 m/g jour
Isoniazide	4 comp /jour

auxquels on associe la **Radiothérapie** répartie en quatre champs :

- un champ thoracique antérieur (à visée médiastinale)
- un champ thoracique postérieur (à visée médiastinale)
- un champ sus-claviculaire gauche.
- un champ axillaire gauche.

A raison d'une séance quotidienne, on constate une amélioration sensible de l'Etat général, et une chute rapide de la fièvre tandis que la V.S. décroît plus lentement (40/70) (25 mai)

Le 29 Mai

Une radiographie de contrôle montre une régression importante, mais encore incomplète des adénopathies médiastinales supérieures et hilaires.

A cette date, l'analyse sérologique du sang prélevé à l'entrée donne une réponse fortement positive pour le Virus A.P.C. (+ au 1/256°), négative pour la Syphilis.

L'Hémogramme signale une baisse de la leucocytose, avec polynucléose, constatée à l'entrée (10 200 G.B dont 90 % de Polynucléaires neutrophiles).

EN SOMME il s'agit alors d'un lympho-réticulo-sarcome ganglionnaire à détermination médiastinale, révélé par la découverte de polyadénopathies cervicales lors d'une trachéo-bronchite virale. A signaler une leucocytose avec polynucléose dans l'hémogramme du début.

Le 10 Juin

Alors que le malade a déjà reçu l'irradiation suivante :

- 1 800 r sur chaque aire thoracique
- 1 400 r sur le champ sus-claviculaire
- 1 400 r sur le champ axillaire gauche

Il se produit une nouvelle poussée fébrile à 39°, avec V.S normale (5/10)

L'Hémogramme du 13 Juin signale :

G.R	4.500.000
Plaquettes	240.000
G.B	7.800

Polynucléaires	
Neutro	45 %
Baso	0
Eosino	1 %

Mononucléaires	
Lympho	16 %
Monocytes	10 %
Monocytoïdes	8 %

◆ Cellules ayant la morphologie intermédiaire entre la cellule réticulaire et le lymphoblaste (avec nucléoles), dans la proportion de 20 %.

Au fond d'œil on note des papilles très hyperhémées.

Devant cette évolution inquiétante, le traitement radiothérapique est interrompu malgré la régression incomplète des adénopathies hilaires gauches.

On décide alors d'instituer un nouveau traitement.

Pénicilline	1 million U
Streptomycine	1 g
INH	4 comprimés

Cortancyl : 80 puis 60 mg par jour
 Purinéthol 3 comp. / jour
 Transfusions sanguines isogroupes :
 250 cc 3 fois par semaine

Sous l'effet de ce traitement, la poussée blastique est rapidement enrayée : la fièvre tombe dès les premiers jours, les cellules monocytoïdes et réticulaires anormales disparaissent de l'hémogramme dès le 27 Juin (au 12^{me} jour de traitement).

Le 7 Juillet

La Radiologie constate un très important nettoyage des images thoraciques : seul persiste un très léger empatement du médiastin supérieur et de la corne hilare gauche.

La dose de Purinéthol est ramenée à deux comprimés par jour, puis supprimée à la fin du mois de Juillet ce qui permet d'envoyer le malade en convalescence, non sans avoir prescrit la prise quotidienne de 30 mg de Cortancyl.

Mais le **10 Aout** : réhospitalisation d'urgence pour une nouvelle poussée blastique à forme fébrile pure, sans manifestation clinique périphérique, survenue après interruption pendant 24 heures de la prise de Cortancyl (en raison de phénomènes d'intolérance gastrique).

C'est l'Hémogramme qui a décelé cette nouvelle poussée, par la présence de **Monocytes** au noyau bourgeonnant suspect, sans autre modification de la formule :

G.R	4.940.000
G.B	8.400

Polynucléaires neutro	84
Lymphocytes	10
Monocytes	6

On reprend alors la cure de Cortancyl associée à du Bismuth per os et des injections d'atropine contre les troubles digestifs;

Le Purinéthol est également repris à raison de deux comprimés par jour, mais le **3 septembre**, en raison de l'apparition d'une fièvre oscillante, de la leucopénie très marquée (2.400 G.B) et de la Thrombocytopénie (164.000) , ce médicament est abandonné.

Le **Décadron** prend alors le relai du Cortancyl, à raison de 12, puis 10 comprimés à 0,5 mg par jour, associé à du Potassium. Le taux de Leucocytes remonte jusqu'à la normale. Le malade repart chez lui le **10 Octobre**.

Depuis cette date, au cours de plusieurs séjours dans le service pour bilan, on a constaté l'apparition d'un état cushingoïde, avec prise de poids importante, à rattacher au traitement corticoïde; des adénopathies cervicales droites volumineuses ont refait leur apparition , nécessitant de nouvelles séances de Radiothérapie, après échec d'Antimitotiques (Endoxan per os).

Par contre, les images thoraciques ont entièrement régressé; aucun élément anormal n'a refait son apparition dans le sang circulant.

Le Processus leucosique semble stabilisé actuellement.

TABLEAU CLINIQUE

OBSERVATIONS	AGE SEXE ANTECEDENTS	DATE HOSPIT.	SIGNES D'APPEL	ETAT GENERAL A L'ENTREE	EXAMEN A L'ENTREE	EVOLUTION CLINIQUE	DATE D
N° 1 G. PIERRE	22 Ans Masculin Aucun Antécédent héréditaire ni collatéral anormal	4 Juin 1959	Infiltrat Sommet droit Ma'aise général Fébricule Douleurs abdominales	Asthénie profonde Fièvre mod. Cuti - Anorexie	Hépatospléno- mégalie PURPURA Tumeur sous-angulomax ^{re} Polyadénopathies	Courte amélioration par le TT, puis apparition de : Ictère - Vomissements Dysphagie - Dyspnée. Hémorragies - Anémie	16 Dys Asp
N° 2 J. ARMAND	21 Ans Masculin Bronchite grippale fév. 62	12 décembre 1962	Dyspnée d'effort Point de côté thoracique.	Etat général conservé Fièvre 38° Cuti -	Discrète Cyanose Epancht pleural Adénopathie sus-claviculaire Météorisme	Vers la dyspnée perma- nente et la distension abdo- minale par une tumeur. Pas d'Hémorragie.	13 Syn Cya
N° 3 S. MARCEL	40 Ans Masculin Aucun Antécédent	24 février 1962	Syndrome appendiculaire aigu Vomissements Arrêt Mat. Gaz	Etat général altéré Fièvre 39° Cuti - Amaigrisst.	Tumeur de la F.I.D avec défense de la paroi. Ascite	Courte amélioration, puis troubles digestifs, état ca- chectique et enfin occlusion intestinale et péricardite. Purpura tardif.	8 A Cach Ady Occl Dysp
N° 4 C. MARIUS	56 Ans Masculin Appendicite Syphilis primaire à 33 ans	6 avril 1962	Oppression thoracique Toux Dyspnée Dysphagie Prurit Insomnie	Etat général conservé Apyrexie Cuti - VS normale	Polyadénopathies Splénomégalie Radio : Tumeur médiastinale Signe du lacet	A l'occasion d'une biopsie brusque aggravation : Hémorragies Troubles digestifs Douleurs Hématodermie	9 Ju Hém Anér Fièvr
N° 5 M. BERNARD	21 Ans Masculin 11 mai 1961 Pneumothorax spontané	13 juillet 1962	Douleurs thoraciques Dyspnée d'effort Dysphagie Insomnie	Etat général altéré Fièvre 38,5° Cuti ++ VS = 30/60 Amaigrisst.	Circulation collatérale Cyanose Radio Tumeur médiastinale Frottement péricardique Micro-adénopathies	Amélioration clinique par le TT. REMISSION TOTALE Clinique et Hématologique au bout de 7 mois. Rechute en mars.	1er Atte péric et car
N° 6 S. JEAN	34 Ans Masculin Ulcère gastrique guéri	14 mai 1962	Asthénie Amaigrissement Toux Précordialg. Dyspnée d'effort	Etat général altéré Fièvre 38° Cuti ++ VS = 47/75	Pâleur ++ Polyadénopathies Radio Ombre du H ^{ie} pulmon. droit Gros Foie	Amélioration clinique par le TT, mais le 1er aout, une POUSSEE LEUCOSIQUE, enrayée par le TT; puis rémission.	
N° 7 C. DANIEL	20 Ans Masculin Antécédent O.R.L. Primo-Infection Tubercul.	12 mai 1962	Trachéobronchite aigue Toux Expectorations	Etat général déficient Fièvre 38,5° Cuti ++ VS = 81/104 Asthénie	Adénopathies cervico-axill. Radio: Opacité médiastinale para-trachéale	Amélioration clinique par le TT, mais apparition de 2 POUSSEES LEUCOSIQUES en Juin, puis en Aout, enrayées par le Traitement.	

DISCUSSION DU TABLEAU CLINIQUE

La lecture de ce premier tableau nous apporte quelques précisions intéressantes du point de vue clinique, tout en restant très conforme dans l'ensemble aux notions classiques.

1) ETIOLOGIE

a) Sexe. Tous nos malades sont du sexe masculin, et s'il est vrai que les hôpitaux militaires reçoivent beaucoup plus d'hommes que de femmes, il n'en reste pas moins que ce fait est le plus souvent vérifié dans la leucosarcomatose.

b.) AGE. Il s'agit pour la plupart d'adultes jeunes, ou d'âge moyen : quatre sont de jeunes soldats de 20 ans à 22 ans, les trois autres ont respectivement 34, 40 et 56 ans. La leucosarcomatose reste donc apparemment plus fréquente chez le jeune sujet, avec un maximum autour de 20 ans, si l'on excepte les cas assez nombreux publiés par des Services de Pédiatrie.

c) La plupart de nos malades n'ont pas présenté d'antécédents héréditaires ou collatéraux notables. Toutefois dans la 3e. observation, l'attention est attirée par une histoire syphilitique ancienne d'ailleurs guérie sérologiquement, qui n'eut d'autre conséquence sur la maladie actuelle que d'égarer provisoirement le diagnostic et d'évoquer celui d'anévrysme de la crosse aortique.

Chez le cinquième malade, on peut se demander si le pneumothorax spontané qui fut noté un an au moins avant l'apparition des premiers symptômes n'était pas le témoin d'un envahissement précoce du médiastin par la tumeur à son début, d'autant plus qu'un nouvel épisode analogue fut retrouvé au cours de l'évolution.

Un fait curieux mérite lui-aussi d'être noté : sur sept malades, les quatre qui eurent à l'entrée une cuti-réaction négative furent emportés en 2 mois ou moins ; trois autres chez qui la Cuti-Réaction était positive évoluèrent différemment : l'un survécut 8 mois 1/2, les 2 autres sont actuellement encore vivants. On peut donc se demander s'il s'agit d'un antagonisme entre un processus tuberculeux ancien et le processus actuel de la leucosarcomatose, ou au contraire si une leucosarcomatose d'emblée très sévère est capable de négativer une cuti-réaction à la façon de certaines collagénoses. Ce problème n'a pas à notre connaissance reçu de réponse.

2) SIGNES D'APPEL.

Là aussi, une remarque s'impose d'emblée : il faut avouer que dans tous les cas, les signes fonctionnels ou généraux de début ont été en fait tardifs, puisque l'examen clinique fait à l'entrée note déjà la présence d'une tumeur et la preuve de son extension anatomique.

a) *Cependant, dans l'observation n° 1, c'est la radioscopie pulmonaire systématique qui avait dépisté l'existence d'un infiltrat du sommet droit absolument isolé, sans aucun contexte clinique. Après la régression spontanée et rapide de cet infiltrat, les premiers signes cliniques firent leur apparition. Il s'agissait donc bien d'une leucosarcomatose dépistée au stade pré-clinique, grâce à un examen de routine.*

b) *Hormis ce premier cas, tous nos malades ont été dépistés au stade clinique, par l'apparition insidieuse et progressive, ou au contraire brutale, de signes fonctionnels et généraux.*

— Dans les observations 2, 4, 5, 6., on note un début insidieux et progressif caractérisé dans tous les cas par des troubles au niveau de la sphère thoracique : dyspnée d'effort d'abord légère, mais progressivement croissante, petite toux d'irritation à recrudescence nocturne, douleurs thoraciques vagues, diffuses ou localisées à la région précordiale, légère dysphagie (dans l'obs. n° 4). Les signes généraux sont encore peu marqués à cette période, sauf dans l'obs n° 6 où il existe une asthénie et un amaigrissement concomittants. A signaler chez le malade n° 4 un *Prurit* constant, pénible, entraînant l'insomnie et des lésions de grattage, qui évoquent d'emblée une hémopathie maligne.

— Dans les observations 3 et 7 on note par contre un début aigu :

Chez le malade n° 3, la scène clinique s'ouvrit par un syndrome appendiculaire aigu accompagné de vomissements, arrêt des matières et des gaz, qui fit pratiquer une intervention d'urgence et découvrir une volumineuse tumeur mésocœliaque jusque là absolument latente.

Chez le sujet n° 7 c'est à l'occasion d'une trachéo-bronchite aigue dont l'étiologie virale fut prouvée sérologiquement (virus A.P.C.) que l'attention fut attirée par une adénopathie cervicale récente et volumineuse. Il semble bien que la Virose ait été ici un épiphénomène révélateur, car la maladie évolua par la suite pour son propre compte.

3. ETAT GENERAL A L'ENTREE

Tout d'abord, on trouve chez tous les malades sauf un (obs n° 4) l'existence d'une fièvre modérée ne dépassant jamais 39° ce qui correspond bien à la description classique.

De même l'altération de l'état général sous la forme d'une asthénie plus ou moins marquée avec amaigrissement, anorexie, et malaises divers a été fréquemment retrouvée à l'entrée. Mais l'intensité de ces signes généraux de début ne préjuge pas de l'évolution ultérieure, et n'a pas de valeur pronostique particulière :

En effet : les malades 2 et 4 qui avait un état général bien conservé furent emportés en moins de 2 mois.

Par contre les trois sujets (Obs. 5. 6. 7.) qui eurent à l'entrée des signes généraux très marqués, avec CUTI positive, vitesse de sédimentation accélérée ont évolué plus favorablement.

4) EXAMEN CLINIQUE A L'ENTREE.

— Nous avons retrouvé chez tous nos malades des signes physiques variés qui dépendaient pour la plupart de l'existence d'une tumeur sarcomateuse; selon la localisation primitive de cette tumeur et son extension, les symptômes d'examen étaient très variables, aussi est-il difficile d'en donner un schéma général.

— C'est ainsi que la cyanose du visage, la circulation veineuse collatérale de type cave supérieur, le frottement péricardique et les signes d'épanchement pleural se retrouvent chez les malades atteints au début de tumeur médiastinale.

— L'Ascite, le météorisme abdominal, ont été décelés chez deux malades qui eurent une tumeur intestinale.

— L'Hépatomégalie est trouvée dans 2 cas, la splénomégalie dans 2 cas également. Le signe le plus constant est l'hypertrophie ganglionnaire, localisée ou multiple, qui ne manque que dans l'observation N° 2.

— Dans l'observation N° 4, nous avons trouvé dès le début un signe d'alarme de grande valeur pronostique : le *signe du lacet*, qui annonça la transformation aigüe.

— Dans l'observation N° 1, la découverte précoce d'un *purpura* localisé aux hypocondres, accompagné d'ecchymoses des membres, avait une signification encore plus péjorative.

5) MODE D'EVOLUTION.

Sur le plan de l'Evolution générale, nous avons classé nos malades par ordre de durée croissante de la maladie. Mais d'ores et déjà nous pouvons les séparer en deux groupes distincts, avec en plus un cas de transition.

a) *Dans le premier groupe*, la maladie n'a pas excédé 2 mois à partir de la date d'hospitalisation; l'évolution clinique fut nettement monophasique, avec cependant une très légère amélioration générale sous l'effet du traitement chez deux des malades. Mais très vite tous les symptômes physiques et fonctionnels reprirent avec une intensité accrue = extension locale et régionale de la tumeur, extension métastatique, apparition et aggravation rapide d'un syndrome hémorragique caractérisé par des existaxis, des ecchymosés, des taches purpuriques, et même un tableau

spécifique d'hématodermie chez un des malades (obs N° 4). Cependant, on note l'absence d'hémorragies de tous types chez le malade N° 2. La mort est survenue, soit du fait des complications locales dues à la Tumeur (asphyxie dans les observations 1 et 2, occlusion intestinale aigüe et dyspnée dans l'observation N° 3), soit du fait des hémorragies (observation N° 4); dans tous les cas l'altération de l'état général s'est rapidement accentuée avant la mort : hyperthermie, adynamie, cachexie, anémie, troubles digestifs variés, (vomissement, ictère dans l'observation N° 1), tous ces signes venant aggraver l'envahissement leucoblastique généralisé.

b) *Le cas de transition* est représenté par l'observation N° 5. Ici il s'agit d'un cas de leucosarcomatose médiastinale classique, à début brutal et évolution très rapide d'emblée, dépisté au stade leucosique, chez qui le traitement entrepris amena une *rémission* spectaculaire et totale = disparition des douleurs thoraciques et du syndrome d'atteinte péricardique, reprise de l'état général, retour à la normale du cliché thoracique, disparition des phénomènes leucosiques. Malheureusement, *au bout de 8 mois*, on assista à une rechute et la mort survint du fait de la récurrence locale de la tumeur médiastinale et péricardique.

Cette observation se sépare donc de celles du groupe précédent par une *longue phase de rémission*, une évolution nettement discontinue.

c) *Les deux observation du deuxième groupe* sont caractérisées par une durée d'évolution exceptionnelle dans des cas de leucosarcomatose. Il s'agit ici de deux malades atteints de lymphosarcome médiastinal typique, chez qui on enregistra un moment donné l'apparition de phénomènes leucosiques qui furent étouffés par la Thérapeutique. Actuellement la rémission dure encore, plus d'un an après le début de la maladie. Ces deux cas paraissent donc en contradiction avec l'évolution classique de la leucosarcomatose mais à vrai dire l'argument Pronostic n'est pas décisif puisque dans l'esprit de STERNBERG cette maladie est avant tout définie par son aspect anatomique et hématologique.

De plus, ici, nous sommes en droit d'attribuer la rémission constatée à la Thérapeutique.

Par conséquent, nous retrouvons bien dans ce tableau récapitulatif de nos observations les diverses formes cliniques de la leucosarcomatose classique, avec ses signes fonctionnels, généraux et physiques, et ses particularités évolutives. Le seul point qui mérite de retenir l'attention, est cette relation curieuse entre l'allergie tuberculeuse et le pronostic de la maladie, sans qu'on puisse affirmer la valeur de cette constatation faute d'un grand nombre d'observations.

TABLEAU ANATOMIQUE

OBSERVATIONS	TUMEUR PRIMITIVE			EXTENSION LOCO - REGIONALE	
	LOCALISATION	DIAGNOSTIC RADIO	DIAGNOSTIC HISTO		
N° 1 G. PIERRE	Tumeur de la région hilare (ganglions) et du médiastin inférieur (Thymus).	Opacité dense et fusiforme du médiastin inférieur et antérieur.	Ponction ganglionnaire : Lymphosarcome	Tuméfaction sous-angulo-maxillaire droite Compression tardive de la Trachée et de l'œsophage	Polyadé Hépat Compre par ga
N° 2 J. ARMAND	Tumeur assez peu volumineuse du médiastin antérieur	Opacité en AR du Manubrium (Profil) Flou des deux bases (épanchement pleural)	Biopsie de ganglion : Examen du Liquide de ponction : LYMPHOSARCOME Lymphoblastique.	Compression grave et tardive de la Trachée Envahissement pleural	Adénopa Tumeur cœcu par lav
N° 3 S. MARCEL	Tumeur volumineuse, mésocœliaque, dans la racine du Mésentère.	Néant Diagnostic à l'intervention	Prélèvement d'épiploon : LYMPHOSARCOME	Atteinte de l'Epiploon, de l'intestin grêle, du cœcum.	Pas d'ad Epanche pleuro-p
N° 4 C. MARIUS	Tumeur du Médiastin supérieur et antérieur.	Opacité polycyclique du médiastin supérieur et du Hile droit.	Examen de lésions cutanées LYMPHORETICULO SARCOME	Compression précoce des organes du Médiastin.	Adénop Hépat
N° 5 M. BERNARD	Tumeur du médiastin supérieur.	Elargissement du Médiastin supérieur. Ombres hilaires bilatérales	Biopsie d'un ganglion : LYMPHOSARCOME	Compression extrinsèque de la Trachée. Atteinte péricardique et cardiaque terminale.	Micro-c cervico Hépat modéré
N° 6 S. JEAN	Tumeur ganglionnaire interbronchique et intertrachéobronchique	Ombres polycycliques à développement antérieur et interbronchique.	Biopsie d'un ganglion : LYMPHOSARCOME LYMPHOBLASTIQUE	Sténose trachéobronchique par compression extrinsèque	Adénop du Sc Hépat
N° 7 C. DANIEL	Tumeur médiastinale antéro-supérieure.	Opacité paratrachéale D et G ombre hilare G	Biopsie d'un ganglion : RETICULOLYMPHO SARCOME	Adénopathies volumineuses de la base du cou et du creux axillaire gauche	N

DISCUSSION du TABLEAU ANATOMIQUE

• L'Etude anatomique comparée de nos observations est importante à considérer, car elle constitue le premier argument indispensable à la discussion nosologique que ces observations suscitent.

1) *La Tumeur primitive.*

Toutes nos observations ont comporté une tumeur originelle, qui de par sa nature, sa forme, sa localisation et son extension, se place dans le cadre de description classique de la leucosarcomatose. On peut déplorer cependant le fait que la vérification postmortelle n'ait été effectuée que dans un seul cas, mais les arguments cliniques et histologiques trouvés du vivant des malades ont été en général suffisants pour affirmer le Diagnostic

a) *Localisation et aspect radiologique.*

On peut constater sur le tableau que dans six cas sur sept, la Tumeur-mère siège dans le thorax et plus particulièrement le médiastin. Dans un seul cas on peut affirmer que cette tumeur était abdominale.

Le point de départ de la Tumeur, fut, dans tous les cas, *le système lymphoïde*. Dans l'observation N° 1, on put affirmer rétrospectivement la responsabilité d'un « Thymus attardé » chez un jeune homme de 22 ans. Dans les Observations N° 2, 4, 5, 6 et 7, où la tumeur fut médiastinale, les seules indications sur le point de départ sont données par la Radiologie.

— Si nous considérons le cas N° 2, la localisation retrosternale unique d'une opacité floue, visible sur le seul profil, en impose plutôt pour une tumeur thymique.

— Par contre, dans les cas, N° 4, 5, 6 et 7, la présence d'ombres *polycycliques* multiples au niveau du médiastin supérieur et inférieur dans les régions hilaires droites et gauches, et dans la région interbronchique ou intertrachéobronchique, évoquent davantage la Tumeur ganglionnaire, sans qu'on puisse l'affirmer.

— Enfin dans l'observation N° 3, la localisation mésocœliaque d'une Tumeur développée dans la racine du mésentère et fixée en arrière fut en faveur d'un point de départ ganglionnaire mésentérique.

Remarque. On pourrait encore discuter sur l'observation N° 2 que nous avons classée dans les formes médiastinales primitives. En effet, si nous nous reportons à l'examen clinique fait à l'entrée, il existait déjà un léger météorisme abdominal qui fit place, au bout de 12 jours, à une *tumeur de la fosse iliaque droite*. On peut donc se demander si cette tumeur était précoce et coexistait d'emblée avec la Tumeur médiastinale, ou s'il s'agissait au contraire d'une métastase d'apparition rapide.

b) *Diagnostic histologique.*

Ce diagnostic put être affirmé dans tous les cas, grâce aux manifestations périphériques de la Tumeur primitive et leur examen par le laboratoire.

On eut recours :

- Soit à la ponction d'un ganglion périphérique (obs. N° 1).
- Soit au prélèvement en cours d'intervention d'un fragment d'épiploon (obs. N° 3).
- Soit à l'examen d'une lésion cutanée spécifique (obs. N° 4).
- Soit, le plus souvent, à la *biopsie* d'un ganglion périphérique (N° 2, 5, 6, 7).
- Soit enfin à l'examen cytologique du liquide de ponction pleurale (obs. N° 2).

Ces divers modes d'examens conduisirent tous au diagnostic de *Sarcome*, le plus souvent lymphosarcome lymphoblastique (obs. N° 1, 2, 3, 5, 6,) d'autres fois lymphoréticulo-sarcome (obs. N° 4 et 7,) ce qui là aussi correspond parfaitement à la description classique.

c) *Extension loco-régionale.*

Dans toutes nos observations, la Tumeur mère eut comme caractère commun une tendance manifeste à l'envahissement, qui fut responsable des principaux signes fonctionnels d'appel, comme nous l'avons vu lors de la discussion clinique. C'est ce caractère qui donna à nos observations leur aspect anatomique de leucosarcomatose.

L'atteinte des organes de voisinage de la Tumeur fut de deux types, selon qu'il existait une simple compression extrinsèque locale ou un envahissement véritable par les processus sarcomateux; en fait les deux types coexistaient le plus souvent chez le même malade.

d) La compression extrinsèque, responsable des signes cliniques fut constante et en général précoce : sténose trachéale objectivée par la Bronchoscopie dans les observations 5 et 6, compression de l'œsophage responsable de la dysphagie, compression du grêle et du cœcum provoquant un syndrome occlusif (obs. N° 3).

Le cas N° 1 reste à ce point de vue une exception, car la Tumeur thymique, extrêmement volumineuse, ne donna que tardivement des signes importants de compression du médiastin.

e) L'envahissement des organes voisins fut prouvé chez plusieurs sujets soit par la clinique, soit par l'histologie :

— Invasion péricardique et même myocardique, avec signes d'épanchement et signes électrocardiographiques (obs. N° 5).

— Invasion des séreuses pleurales, démontrées par l'examen du liquide de ponction (obs. N° 3).

2) *Envahissement à distance.*

Cet aspect est le plus difficile à apprécier chez nos malades, car la preuve post-mortelle des lésions n'a pu être apportée que dans un seul cas.

Quoiqu'il en soit, les lésions macroscopiques présentaient une grande diversité dans leur traduction clinique.

Le signe d'envahissement le plus fréquemment retrouvé fut l'hypertrophie ganglionnaire périphérique, qui ne manque que dans l'observation N° 3. Cette hypertrophie revêt des aspects très différents : si dans l'observation N° 1, elle fut d'emblée généralisée à toutes les aires palpables, avec des ganglions durs, mobiles, sans périadénite, dans l'observation N° 7 les adénopathies restèrent localisées à la base du cou, dans les creux sus claviculaire et axillaire gauches sans tendance à la généralisation. Entre ces deux extrêmes, nous trouvons des cas intermédiaires. Signalons qu'à aucun moment on ne vit un ganglion se fistuliser, mais qu'en général, à la période terminale, tous les ganglions présents augmentèrent de volume et devinrent adhérents aux plans profonds.

Au point de vue histologique, ces adénopathies présentaient toutes un aspect monomorphe de prolifération sarcomateuse typique, avec des éléments soit lymphocytaires, et lymphoblastiques, soit réticulaires, qui étaient l'image de la Tumeur primitive.

Le couple hépato-splénique eut également des modifications variables au point de vue clinique : Dans l'observation N° 1 Foie et Rate étaient dès le début très hypertrophiés, (surtout la Rate qui prit des proportions énormes) ; dans le cas N° 4, on trouve une hépatosplénomégalie discrète ; dans les cas 2, 3, et 7 ces deux signes ont toujours manqué. Nous pouvons donc dire que les modifications macroscopiques de ces deux organes ne sont pas constantes dans nos observations.

L'envahissement secondaire d'une partie du tube digestif ne fut trouvé que dans un cas (obs. N° 2), sous la forme d'une tumeur du bas-fond coecal saillant dans la F.I.D., et objectivée par le lavement baryté, qui montra outre une lumière coecale éfilée en cône, un aspect marécageux multilacunaire de la dernière anse iléale.

3) *Vérification Anatomique.*

L'autopsie systématique est l'examen qui termine logiquement une étude anatomopathologique. La seule qui fut pratiquée parmi nos sept cas fut extrêmement démonstrative, car elle mit en évidence le degré d'envahissement des organes dans un cas de leucosarcomatose.

— Ce qui frappe dans un tel cas, c'est tout d'abord la taille des organes qui étaient le siège d'une tumeur, qu'elle soit primitive (Thymus) ou secondaire (foie, rate, reins, ganglions).

— Le deuxième détail frappant est l'envahissement total de tous ces organes par un même tissu lymphosarcomateux qui détruisit l'architecture préexistante et la remplaça par sa propre prolifération de microlymphoblastes : ici le monomorphisme des lésions est absolu.

En conclusion, chez tous nos malades nous retrouvons les critères anatomiques classiques de la leucosarcomatose : une Tumeur primitive très volumineuse et envahissante dont la nature sarcomateuse fut toujours démontrée, et des signes indiscutables d'extension anatomique. Un seul point reste obscur dans les observations 1 et 5, où il n'est pas possible de savoir si les phénomènes tumoraux précèdent ou non l'envahissement sanguin. Mais dans ces deux cas l'intensité extrême du processus tumoral est nettement en faveur de la leucosarcomatose, car jamais les tumeurs que l'on peut rencontrer au cours d'une leucémie aigüe banale ne revêtent un tel aspect.

— 0 —

TABLEAU HÉMATOLOGIQUE

OBSERVATIONS	HEMOGRAMME à l'Entrée	DUREE période Aleucémique	MODE D'APPARITION de la LEUCOSE AIGUE	HEMOGRAMME CARACTERISTIQUE de la LEUCOSE AIGUE	MYELOGRAMME	DUREE DE LA PERIODE LEUCEMIQUE
N° 1 G. PIERRE	d'emblée Leucémique GB 267.000 GR 3.400.000	?	- Très précoce Spontané Signes hémorragiques précoces. (PURPURA)	Celui qui fut pratiqué à l'entrée.	Néant	UN Mois
N° 2 J. ARMAND	Leucocytose GB 15.800 GR 4.900.000 PN 69 E 5 L 11 M 15	20 Jours	- Progressif sans cause apparente, sans syndrome hémorragiques	GR 5.000.000 GB 14.600 PN 41 M 47 Leucoblastes 8 Myélo N 2,5 Métamyélo N 1,5	Moëlle envahie par 95 % de Leucoblastes.	10 Jours
N° 3 S. MARCEL	Normal GR 5.480.000 GB 8.300 PN 80% L 20 %	UN Mois jusqu'à la veille du décès	- La veille de la mort, dans un tableau de Purpura	GR 3.860.000 GB 13.600 PN 20 L 26 M 10 Leucoblastes 27 Paraleucoblastes 16	Post Mortem Nappe dense de cellules de type lymphoblastique	1 Jour
N° 4 C. MARIUS	Leucocytose GR 4.020.000 GB 13.400 PN 52 E 2 L 25 M 21	5 Jours	- A l'occasion de de la Biopsie d'un ganglion. Tableau d'Hématodermie	GR 4.050.000 GB 59.400 PN 20 E 2 M 17 Lymphoblastes 34 C.R.E. 13 C. Monocytoïdes 14	Néant	2 Mois
N° 5 M. BERNARD	Leucose aigue GR 4.580.000 GB 16.100 Cellules blastiques 68 %	?	- d'emblée spontané sans syndrome hémorragique	Celui qui fut pratiqué à l'entrée	Moëlle riche constituée presque exclusivement de Leucoblastes (89 %)	3 Mois 1/2 puis Rémission Totale et Rechute
N° 6 S. JEAN	Normal GR 4.240.000 GB 8.800	3 Mois Environ	- brusquement (rôle de l'interruption du TT. ?) - Pas d'Hémorragies	GR 3.780.000 GB 12.400 PN 76 L 9 Cellules jeunes du S.R.E. : 15	A l'entrée : Médullogramme pauvre, sans éléments anormaux	environ 2 Mois Rémission actuelle
N° 7 C. DANIEL	Leucocytose GR 4.300.000 GB 24.000 PN 81	UN Mois	Après plusieurs séances de Radiothérapie poussée fébrile. - Pas d'Hémorragies	GR 4.500.000 GB 7.800 PN 45 E 1 L 16 M 10 Monocytoïdes 8 Blastes 20	Néant	Première poussée 12 Jours Deuxième poussée 20 Jours

DISCUSSION du TABLEAU HEMATOLOGIQUE

Si nous lisons le résumé hématologique d'ensemble de nos observations nous sommes frappés par sa *grande diversité* qui rend son étude très difficile; pourtant c'est justement sur cette étude que reposent la plupart des arguments qui nous ont permis de parler de Leucosarcomatose. Aussi cette discussion est-elle d'une particulière importance.

1) *Notre première constatation est la suivante* : il n'est pas possible de retrouver dans tous les cas l'existence de deux périodes hématologiques nettement tranchées, puisque dans les observations 1 et 5, l'hémogramme fait à l'entrée montre que l'on se trouve déjà dans la phase leucémique; cependant, pour ces deux cas la coexistence d'une Tumeur lymphosarcomateuse, qui fut démontrée du vivant des malades, permet d'éliminer le diagnostic de leucose aigüe banale (cf tableau anatomique). Ces observations se rapprochent donc, par leur évolution hématologique, de celles publiées par les anciens auteurs, en particulier STERNBERG, LOUET.

2) *Seconde constatation*. Les cinq autres observations ont comporté une phase pré-leucémique et une phase leucémique nettement individualisées par les hémogrammes, et se placent dans le cadre défini par AUBERTIN. On peut déplorer, pour ces cinq observations le fait qu'un myélogramme n'ait pas été pratiqué à la période pré-leucémique, ce qui rend impossible de savoir si la moelle osseuse fut envahie précocement.

a) *Parmi ces cinq observations la phase pré-leucémique eut une traduction sanguine différente suivant les cas* :

— Dans les observation N° 2, 4, 7, on note une *leucocytose* modérée à l'entrée portant soit sur les lignées granulocytaires, soit sur toutes les lignées sans aucun élément jeune ou anormal.

— Dans les observations N° 3, 6, le sang était strictement normal à l'entrée

Ces deux types d'aspect pré-leucémiques sont classiques dans la leucosarcomatose et n'offrent rien de particulier ici : ils correspondent cliniquement et anatomiquement à une première phase tumorale médiastinale, ou abdominale, déjà affirmée dans tous les cas.

b) *La durée de cette période pré-leucémique varie beaucoup dans ces cinq observations* : de cinq jours (obs. N° 4) à 3 mois (obs. N° 6) si l'on part de la date d'entrée à l'hôpital.

Nous voyons que dans aucun cas ce délai n'a dépassé quelques semaines ou quelques mois, ce qui correspond à la description classique, et à la plupart des observations de la littérature.

c) *Le mode d'apparition de la leucose* est intéressant à comparer dans ces cinq cas : en effet si dans les observations N° 2 et 3 les modifications caractéristiques du sang circulant survinrent spontanément dans un tableau d'extension de la Tumeur et d'aggravation des signes généraux au stade terminal, dans les observations N° 4, 6, et 7 on peut incriminer, semble-t-il un *facteur déclenchant* :

— Dans le cas N° 4, *la biopsie d'un ganglion superficiel* qui déclencha une brutale éruption cutanée à type d'hématodermie, et une poussée leucoblastique immédiate.

— Dans le cas N° 7 *plusieurs séances de radiothérapie* à visée antitumorale qui provoquèrent l'apparition d'éléments anormaux dans le sang, annoncée par une poussée fébrile.

— Dans le cas N° 6 l'interruption progressive mais totale de la corticothérapie, qui se traduit par un rebond des signes cliniques et l'apparition de cellules jeunes dans le sang.

Mais quels que soient ces facteurs de déclenchement, il est impossible d'affirmer que chez ces trois derniers malades la leucose aigüe ne serait pas apparue spontanément ; de toutes façons le seul fait que des éléments anormaux apparaissent dans le sang au cours d'un lymphosarcome médiastinal banal implique un processus hémopathique particulier propre à la leucosarcomatose.

3) *Troisième ordre de constatations.*

Dans nos sept cas on a enregistré à un moment donné l'apparition d'une *leucémie* qui coexista avec les lésions anatomiques déjà décrites ; cette leucémie survint soit d'emblée, soit après une phase pré-leucémique, et revêtit des types différents. La difficulté est de savoir si les cellules anormales provenaient ou non de la Tumeur initiale : seuls des arguments histologiques peuvent le dire, mais nous verrons que ces arguments ne sont pas formels dans tous les cas, ce qui est d'ailleurs très souvent observé dans la leucosarcomatose (cf étude hématologique).

a) *Les chiffres de globules blancs* varient beaucoup chez nos malades : 264.000 (obs. N° 1) et 59.400 (obs. N° 4) pour les plus élevés, 7.800 (obs. N° 7) pour les plus bas. Mais aucune loi ne détermine ces chiffres en matière de leucosarcomatose.

b) *Les modifications qualitatives* sont plus importantes à considérer. Nous les reprendrons successivement dans chacune de nos observations en essayant d'établir les analogies cytologiques avec les lésions anatomiques.

— Dans l'Obs. N° 1 il s'agissait d'un envahissement quasi total du sang par de jeunes lymphocytes à noyau bourgeonnant, avec une proportion relativement faible de lymphoblastes. La prolifération lymphosarcomateuse généralisée démontrée par l'examen des pièces anatomiques se composait exclusivement de *microlymphoblastes*. Donc on note une analogie cytologique certaine pratiquement indiscutable, et capable d'affirmer le point de départ tumoral.

— Dans l'Obs. N° 2, la formule leucocytaire du sang ne comportait que 8 % de *leucoblastes*, mais le myélogramme contenait 95 % de leucoblastes indifférenciés, de 10 à 20 m, à noyau encoché multinucléolé, à chromatine irrégulière et mince sertissure de protoplasme hyperbasophile, hyalin, sans granulations ni bâtonnets d'AUER : en somme aspect de *paralymphoblastes*. L'aspect histo-pathologique était celui d'un sarcome à *cellules lymphocytaires* et *lymphoblastiques* affirmé par examen d'un ganglion et du liquide de ponction pleurale. Cette observation paraît donc cadrer parfaitement avec la définition de STERNBERG, car nous y retrouvons les caractères de la cellule leucosarcomateuse, malgré les doutes émis sur cette dernière par de nombreux hématologistes.

— Dans l'observation N° 3, on trouve dans le sang la veille de la mort 43 % d'éléments blancs anormaux, dont 27,5 % de *leucoblastes*, et 16 % de *Paraleucoblastes*. La moelle est envahie par une nappe dense de cellules monomorphes à grands noyaux clairs, multinucléolés, du type *lymphoblastique*. Quant à l'examen histologique d'un fragment d'épiploon (siège mésocœliaque de la Tumeur), il montre une prolifération d'éléments monomorphes, arrondis, riches en mitoses, affirmant le *lymphosarcome*. Donc, là encore, observation bien proche de celles de STERNBERG, avec cependant des critères cytologiques moins affirmatifs.

— Dans l'observation N° 4, l'envahissement du sang circulant est d'un type un peu particulier, intéressant à étudier : Outre une proportion de 34 % de *lymphoblastes* on trouve 13 % de *cellules réticulo-endothéliales* et 14 % de *cellules monocytoides*. De son côté l'aspect histologique d'un fragment de lésion cutanée spécifique d'hématodernie est celui d'une *Réticulopathie maligne*, avec prolifération d'éléments du S.R.E. L'examen d'un ganglion fut malheureusement impossible, mais l'aspect radiologique de la Tumeur étant celui d'un *lymphosarcome*, on peut affirmer qu'il s'agit d'un *lymphoréticulo-sarcome*. Par conséquent, il semble bien que la Tumeur ait versé dans le sang des cellules anormales.

— Dans l'observation N° 5, l'hémogramme montre une proportion importante (68 %) de cellules leucoblastiques qui comportent des corps d'AUER dans leur cytoplasme. Le Myélogramme comporte 89 % de leucoblastes à bâtonnets d'AUER. La biopsie d'un ganglion cervical montre une infiltration diffuse du tissu adipeux par les *leucoblastes*. L'identité des cellules est donc certaine ici, mais il faut reconnaître que l'infiltration du ganglion évoque plus la leucose aigüe que le sarcome ; cependant l'énormité de la Tumeur médiastinale primitive en impose pour une leucosarcomatose.

— L'observation N° 6 comporte un hémogramme d'un type particulier : ici il s'est agi de cellules à tendance histiomonocytaire à noyau beourgeonnant, donc d'éléments jeunes du S.R.E., dans la proportion de 15 %, avec conservation des polynucléaires neutrophiles (76 %) mais forte diminution des lymphocytes (9 %). Par ailleurs l'histologie d'un ganglion prélevé est celle d'un lymphosarcome lymphoblastique des plus typiques. On peut donc se demander s'il s'est agi ici d'un sarcome ganglionnaire avec réaction irritative leucémoïde de la moelle osseuse, ou si les cellules anormales provenaient de la Tumeur. Le problème ne peut-être tranché par l'histologie.

Dans l'observation N° 7; le sang fut envahi aux dépens des polynucléaires neutrophiles (dont le taux s'abaissa jusqu'à 45 %) par 20 % d'éléments ayant une morphologie intermédiaire entre la cellule réticulaire et le *lymphoblaste*, et comportant des nucléoles dans leur noyau. L'aspect ganglionnaire était celui d'un *Réticulo-lymphosarcome*. Ici, la différenciation cytologique devient très difficile, mais il est certain qu'une analogie cellulaire existe indiscutablement entre les deux processus.

—0—

Pour conclure cette étude hématologique de nos observations, nous pouvons dire qu'il s'est agi dans tous les cas, un moment donné, d'une leucémie aigüe qui coexista avec un sarcome du tissu hémopoïétique.

Si l'on considère la diversité des caractères cytologiques des éléments anormaux, et les variations quantitatives des hémogrammes, nos observations ne s'écartent pas du schéma général de la leucosarcomatose. Par ailleurs nous savons que dans cette maladie, la preuve du passage dans le sang des celules tumorales ne peut que rarement être apportée : là encore il n'y a rien d'anormal dans nos cas

Par conséquent, il semble logique de ranger les observations que nous avons présentées sous cette appellation de leucosarcomatose, à condition d'élargir le cadre étroit défini par STERNBERG, comme le font la plupart des hématologistes modernes.

—0—

TABLEAU

OBSERVATIONS	HORMONO THERAPIE	CHIMIOThERAPIE	HEMOTHERAPIE
N° 1 G. PIERRE	HEXADECADROL - Dose : 7,5 mg/J. - Durée : 19 jours	Néant	répétée en association avec HEXADECADROL
N° 2 J. ARMAND	DELTA CORTISONE - Dose : 125 mg/J. - Durée : 14 jours	Néant	Néant
N° 3 S. MARCEL	DELTA CORTISONE (faibles doses) - Hémisuccinate d'Hydrocortisone IV peu avant la mort	CYCLOPHOS - PHAMIDE (ENDOXAN) - Dose : 200 mg/J. Durée : 15 jours	1 seule transfusi peu avant la mo (500 cm3)
N° 4 C. MARIUS	DELTA CORTISONE - Dose : 100 mg/J. (+ Solumédrol 40 mg peu avant la mort)	6 MERCAPTOPURINE PURINE PURINETHOL 150, puis 100 mg/J. /- Durée : 15 jours	Transfusions de 250 cm3 tous les deux jo en associat avec le traiteme
N° 5 M. BERNARD	DELTA CORTISONE - Dose : 180 mg/J. - puis : doses décroissantes	CYCLOPHOS - PHAMIDE (ENDOXAN) 200 mg/J. - 13 jours puis VINCALEUCO- BLASTINE 15 mg/semaine	Néant
N° 6 S. JEAN	DELTA CORTISONE - 80 mg/J. - puis : doses décroissantes	CYCLOPHOS - PHAMIDE ENDOXAN 100 mg/J. puis doses décroissantes	Néant
N° 7 C. DANIEL	DELTA CORTISONE - 30 mg/J. au début, puis 80 mg/J. pendant la poussée blastique (12 jours)	6 MERCAPTOPURINE (PURINETHOL) pendant la poussée blastique (12 jours)	Transfusions de 250 cm3 3 fois par semai pendant la poussée blasti (12 jours)

DISCUSSION du TABLEAU THERAPEUTIQUE

A priori, le traitement de la leucosarcomatose se confond avec celui de la leucémie aigüe banale, puisque la première ne semble qu'un aspect évolutif particulier de la deuxième.

En fait le problème se complique, car la leucosarcomatose est l'intrication de deux processus morbides d'allure bien différente sur le plan clinique : un sarcome et une leucémie aigüe que tôt ou tard il faudra traiter simultanément.

Or dans ce domaine particulier aussi, les thérapeutiques modernes, principalement l'Hormonothérapie et la chimiothérapie, auxquelles il ne faudrait pas oublier d'ajouter l'Hémothérapie et la Radiothérapie, modifient les données classiques de l'évolution. Nos observations en font foi, c'est pourquoi nous avons étudié dans ce tableau chacune de ces thérapeutiques séparément, avant d'envisager leurs résultats globaux.

I. LES MEDICATIONS EMPLOYEES.

Nous avons divisé ces Médications en cinq chapitres : Hormonothérapie, Chimiothérapie, Hémothérapie, Radiothérapie et Antibiothérapie. Les quatre premiers constituent les médications majeures, le dernier entre dans le cadre du traitement symptomatique qui a son importance, compte tenu de la grande sensibilité des malades aux infections de toutes sortes.

Nous avons dans ce tableau passé sous silence pour simplifier d'autres thérapeutiques symptomatiques faites à la demande : comme la lutte contre les hémorragies de toutes sortes (administration de vitamine K, cautérisation de cornets, etc) ou la correction de certains troubles dus au traitement (troubles digestifs). Ces thérapeutiques ont aussi leur importance, mais elles sont trop connues pour être développées ici, et ne sont pas propres à la leucosarcomatose.

1) L'hormonothérapie.

Les dérivés Cortico-surrénaux ont tenu chez nos malades une place de choix, qui leur revient de droit. C'est ainsi que la Delta Cortisone, ou Prédnisone, ou CORTANCYL, a été utilisée dans tous les cas, sauf le premier où l'HEXADECADROL a pris sa place.

Les doses de CORTANCYL ont varié en fonction des cures d'attaque ou d'entretien, et selon l'association à d'autres thérapeutiques. Mais en général, ces doses ont été assez élevées : de 80 mg à 180 mg par jour, ce qui est de règle dans les hémopathies malignes. Dans l'observation n° 3, les faibles doses utilisées sont dues au fait que la leucose aigüe fut terminale, et que la Cortisone fut utilisée en association à la chimiothérapie, pour céder la place, peu avant la mort à des perfusions de SOLUMEDROL.

Les doses d'HEXADECADROL furent de 7,5 mg/jour, compte tenu de son action plus puissante.

L'hémisuccinate d'hydrocortisone fut utilisé chez le malade N° 4, en perfusions, peu avant la période terminale.

Le but de cette Corticothérapie fut évidemment l'action antileucoblastique, parfaitement justifiée ici. On peut déplorer que dans certains cas la dose et la durée de ce traitement aient été insuffisantes. Cette dose doit être fixée, comme dans les leucoses aigües, à 2 à 3 mg par kilogramme de poids et par jour au moins.

Il semble que la pratique des perfusions intraveineuses de dérivés solubles soit souhaitable; chez nos malades elle ne fut utilisée qu'à la période terminale, n'ayant plus d'effet sur un processus leucosique devenu résistant à tout traitement.

Il faut signaler que cette Corticothérapie ne doit à aucun prix être interrompue en cas de leucosarcomatose, même en période de rémission complète : chez les malades N° 6 et 7 l'arrêt de ce traitement fut suivi d'une poussée leucoblastique presque immédiate. Par conséquent s'impose la nécessité de cures d'attaque et d'entretien, même si un état cushingoïde en résulte, comme chez nos trois derniers malades, ce qui est un inconvénient mineur en regard de l'évolution spontanée. La posologie d'entretien est évidemment inférieure, mais variable : de 15 à 30 mg par jour suivant les cas.

Enfin la corticathérapie eut d'autres buts : combattre les effets nocifs sur la moëlle sanguine de la Radiothérapie prolongée, et d'une chimiothérapie telle que la 6-Mercapto-purine et le cyclophosphamide. Cette indication est formelle en cas de radiothérapie, moins nette en cas de chimiothérapie où la tolérance sanguine et générale reste le plus souvent excellente.

Pour terminer cette étude de l'hormonothérapie, il faut insister sur les avantages de son association aux autres thérapeutiques, dans un but de synergie qui est empirique mais incontestable. Nous reviendrons sur cette méthode au chapitre Résultats.

2) La Chimiothérapie.

Dans ce domaine, plusieurs produits différents furent utilisés avec des résultats inégaux, dans le but d'enrayer à la fois le processus tumoral et le processus leucosique, qui ont en fait ici une origine commune.

a) Le premier de ces produits fut le CYCLOPHOSPHAMIDE, ou ENDOXAN, qui est un ester phosphamidé cyclique de Moutarde Azotée, doué d'activité anti-cancéreuse puissante.

La dose utilisée fut de 200 mg par jour chez les malades N° 3 et 5, 100 mg par jour chez le malade N° 6 en cure d'attaque, sous forme d'injections intra-veineuse. La dose maxima totale de 400 mg n'a jamais été atteinte. Chez le malade N° 6 un traitement d'entretien fut utilisé, en cures discontinues, à raison d'une injection intramusculaire par jour pendant 20 jours.

La tolérance resta bonne dans l'ensemble, sauf dans le cas N° 3 où une leucopénie brutale se manifesta au bout de 15 jours, obligeant à abandonner ce médicament. On peut d'ailleurs se demander si ce n'est pas l'interruption de ce traitement qui déclencha trois jours plus tard la poussée leucoblastique terminale, par phénomène de rebond.

b) Second produit utilisé : la 6 MERCATO-PURINE; ce produit a suffisamment fait ses preuves depuis quelques années dans le traitement des leucoses aigües, particulièrement des leucoses lymphoblastiques, pour qu'il soit nécessaire de donner ses caractéristiques.

Ici, il fut utilisé dans les observations N° 4 et 7, à des doses comprises entre 150 et 100 mg par jour. Dans ces deux seuls cas, il fut associé à l'hémothérapie et la cortico-thérapie, et jamais utilisé seul. Cette association est classique dans les leucoses aigües (thèse de DHERS).

La tolérance générale et hématologique fut troublée par un épisode de leucopénie marquée (2400 GB) chez le malade N° 7.

c) Troisième et dernier produit utilisé, la VINCA LEUCOBLASTINE, alcaloïde de VINCA-ROSEA, produit récent remarquable, dont l'indication majeure d'après MATHE, est la leucémie aigüe monoblastique.

Ici, la vincaleucoblastine fut utilisée à raison d'une seule injection intra-musculaire de 15 mg par semaine, pendant plusieurs mois, chez le malade N° 5. Associée à une cortico-thérapie à haute dose (180 mg par jour), elle eut une tolérance remarquable. Ses seuls stigmates sanguins furent une érythroblastose importante, habituelle dans cette thérapeutique.

3) *L'hémothérapie.* Cette thérapeutique d'appoint fut utilisée de façon intensive chez trois de nos malades, (obs N° 1, 4, 7). Chez le sujet N° 3, elle ne fut imposée qu'à la fin, dans un but symptomatique, lorsque se produisit une brusque poussée leucoblastique. Enfin chez les malades 2, 5 et 6 elle ne fut pas utilisée. En général elle consista en des transfusions isogroupes de 250 cm³ répétées tous les 2 jours, voire même tous les jours (observation N° 4).

Le but de ce traitement d'appoint fut quadruple :

a) lutter contre l'anémie.

b) restaurer une masse sanguine menacée par des hémorragies répétées (Epistaxis récidivantes chez le malade N° 4).

c) Lutter contre la cause même des hémorragies de toutes sortes (Epistaxis, syndrome purpurique), c'est à dire contre la thrombocytopénie toujours très marquée en période de poussée leucoblastique.

d) Enfin utiliser les propriétés antileucoblastiques des transfusions de sang, qui furent longtemps le seul traitement de la leucose aigüe, avant l'avènement des nouvelles thérapeutiques.

Remarquons que chez tous nos malades où elle fut employée, l'hémothérapie fut associée aux autres traitements, selon une méthode classique dans les hémopathies malignes.

4) La radiothérapie.

Ce dernier traitement eut sa place chez deux de nos malades. Il fut utilisé sous la forme d'une radiothérapie conventionnelle, sur des champs très limités, à des doses faibles réparties sur des séances assez nombreuses.

— Chez le malade N° 6, l'irradiation porta sur deux champs thoraciques et deux champs axillaires, visant des Adénopathies volumineuses, à raison de 34 séances, totalisant 2600 r sur chaque champ thoracique (avec un rendement de 40 % environ) et de 2400 r sur chaque champ axillaire.

— Chez le malade N° 7, on irradia un champ sus-claviculaire, deux champs thoraciques et un champ axillaire, totalisant, au bout de 25 séances, 1800 r sur chaque champ périphérique, 3800 r. sur le médiastin.

Cette Radiothérapie eut pour but la lutte contre les phénomènes tumoraux ganglionnaires périphériques et médiastinaux.

— Chez le sujet N° 6, la Tolérance fut remarquable : aucune poussée fébrile ni leucoblastique ne fut à enregistrer pendant le traitement, la disparition des adénopathies fut totale.

— Chez le sujet N° 7, onregistra par contre des incidents : après 22 séances une poussée leucoblastique, annoncée deux jours plus tôt par un clocher fébrile. Dans cette observation, il faut donc admettre que la radiothérapie fut responsable des phénomènes leucosiques, sous réserve que ce malade présentait une prédisposition hématologique. En effet, sur le nombre important de sarcomes ganglionnaires traités, bien peu évoluent en fin de compte vers la leucose aigüe.

5) L'Antibiothérapie

Cette rubrique du traitement mérite un chapitre à part, car il ne faudrait pas négliger les phénomènes infectieux en matière d'hémopathie aigüe, qui sont responsables en partie de la fièvre et de la dégradation de l'état général.

Les antibiotiques utilisés varièrent en fonction des besoins : souvent c'est la pratique d'un traitement corticoïde au long cours qui imposa la prise quotidienne d'ISONIAZIDE, voire de STRIPTOMYCINE par crainte d'une flambée tuberculeuse chez des sujets à cuti-réaction positive (obs. N° 5 et 6). De plus ce traitement antituberculeux joua le rôle d'une psychothérapie car les malades étaient persuadés d'avoir une tuberculose.

— Chez le malade N° 3, c'est l'allure d'infection aigüe abdominale qui fit prescrire du CHLORAMPHENICOL, de la TERRAMYCINE, de la PENICILLINE en association.

— Enfin chez le malade N° 5, c'est une Mycose qui se manifesta au cours du traitement : cette candidose fut efficacement combattue par la MYCOSTATINE.

II. — RESULTATS

Selon la durée de l'évolution, nous avons classé nos cas de leucosarcomatose en deux groupes d'observations, un premier groupe de quatre sujets dont la survie n'excéda pas deux mois, un deuxième groupe de deux malades qui survivent après plus d'un an, entre les deux une observation de transition avec une rémission de 8 mois 1/2.

Les résultats du traitement furent donc très inégaux à première vue et de fait il nous paraît très difficile d'établir d'après eux les règles thérapeutiques générales de la leucosarcomatose, d'autant que le nombre réduit de nos observations ne peut prétendre avoir de valeur statistique, et que les méthodes employées furent très diverses.

Cependant, il nous faut considérer que les conditions initiales du traitement étaient elles aussi inégales d'un sujet à l'autre selon la précocité ou le retard du diagnostic. En effet la leucosarcomatose a bien souvent un début insidieux et progressif qui peut égarer longtemps le clinicien : or dans une maladie aussi rapidement envahissante on peut dire que chaque jour compte, et que tout retard apporté au traitement est lourd de conséquences.

1) *C'est ainsi que les trois premiers cas que nous avons observés, et qui eurent une évolution très classique par sa rapidité, se sont présentés sous un jour défavorable, car le diagnostic fut fait souvent trop tard.*

— Dans le cas N° 1, la découverte précoce des premiers signes radiologiques ne fit qu'égarer le diagnostic, car rien n'évoquait la leucosarcomatose. Aussi un temps précieux fut-il perdu : 22 jours avant les premières prises d'HEXADECADROL et les premières transfusions. Il faut ajouter que le processus eut ici une intensité extrême.

— Dans le cas N° 2, les signes caractéristiques de début existaient sous la forme d'un syndrome médiastinal, mais le diagnostic fut gêné par la présence d'un épanchement pleural dont la nature maligne ne fut démontrée qu'au bout d'une vingtaine de jours : là aussi le traitement fut trop tardif.

— Dans le cas N° 3, un diagnostic chirurgical, dominé par un tableau d'infection aiguë de l'abdomen, entraîna un délai de 20 jours avant les premières injections de Cyclophosphamide.

Par conséquent, dans ces trois cas, le traitement ne put en raison de circonstances particulières se dérouler normalement. Pourtant il faut noter, chez chacun d'eux, une légère amélioration passagère de l'état général : diminution de la fièvre, des troubles digestifs, des chiffres de la leucémie.

2) *Le cas N° 4 se rapproche des précédents*, mais ici l'évolution fut un peu plus longue : deux mois. Chez ce malade, qui se présentait avec des signes classiques de compression médiastinale, le diagnostic de lymphosarcome médiastinal fut fait rapidement. Mais il existait des facteurs défavorables : un mauvais terrain (âge, antécédents syphilitiques) et la brutalité d'apparition de la leucose aiguë. Pourtant, le traitement, rapidement mis en route (delta-cortisone, Purinéthol, transfusions, amena une rémission incomplète, mais réelle, de 45 jours : amélioration des signes généraux (baisse de la fièvre et du prurit) diminution considérable de la tumeur médiastinale, amélioration du syndrome hémorragique, et enfin disparition presque totale, dans le sang périphérique, des leucoblastes, qui passèrent de 63 % à 1 %.

3) *L'observation N° 5, se sépare nettement des quatre précédentes.*

Ici le diagnostic de leucosarcomatose fut fait d'emblée : sarcome et leucémie aiguë coexistaient dès les premiers examens à l'entrée. Ce facteur favorable permit la mise en route immédiate d'une thérapeutique puissante : Deltacortisone à forte dose, associée à la 6 Mercapto-purine, vite remplacée par la Vincaléucoblastine.

Le résultat de ce traitement fut spectaculaire : malgré des signes tumoraux et sanguins très alarmants, une *rémission totale* se manifesta au bout de trois mois : Disparition de la tumeur médiastinale et de ses signes de compression, disparition des leucoblastes dans le sang et la moëlle osseuse, amélioration de l'état général. Cette rémission dura quatre mois pleins, avant que se manifestât la récurrence des phénomènes tumoraux, puis sanguins, probablement par une chimiorésistance acquise vis à vis de la vincaléucoblastine.

Par conséquent, dans cette observation, la survie appréciable doit être attribuée à la thérapeutique, car rien ne laissait prévoir une rémission spontanée.

S'il est vrai que des rémissions comparables ont été obtenues dans les leucoses aiguës banales (Jean BERNARD), rares sont les cas de leucosarcomatose où de tels faits ont pu être observés.

4) *Les observations 6 et 7* offrent l'exemple d'hémopathies malignes stabilisées après un an de traitement. Il est vrai que dans ces deux cas, les conditions initiales étaient relativement favorables, puisqu'on se trouvait en présence de lymphosarcomes médiastinaux isolés, sans anomalie sanguine, ce qui permit une *Radiothérapie conventionnelle* à visée anticancéreuse.

Mais lorsqu'on se trouva brusquement en présence d'une leucose aigüe surajoutée on fut ramené au même problème que précédemment, et il est bien certain que l'évolution spontanée eût été très rapide sans le traitement

Dans le cas N° 6, c'est la Deltacortisone associée au cyclophosphamide qui vint à bout de la poussée leucoblastique.

Dans le cas N° 7, l'association de deltacortisone, 6 Mercaptopurine, transfusions jugula les phénomènes leucosiques.

Mais dans les 2 cas, un traitement d'entretien fut institué, une fois passé le danger de leucémie aigüe : delta cortisone à doses décroissantes, puis stabilisées aux environs de 20 mg/jour, cyclophosphamide en cures discontinues, séances de radiothérapie à la demande des récidives tumorales. Ce traitement fut poursuivi à domicile, les malades reprenant une activité relative et venant périodiquement à l'hôpital pour examen hématologique et bilan général.

Il n'est pas possible, pour ces deux malades de chiffrer la survie que l'on est en droit d'espérer. Mais d'ores et déjà, on peut affirmer qu'il s'agit d'une réussite thérapeutique par rapport aux premiers cas.

En conclusion, cette étude thérapeutique montre les résultats non négligeables que l'on obtient dans le traitement des leucosarcomatoses. Ces résultats sont comparables à ceux des autres hémopathies malignes, à la condition de faire très rapidement le diagnostic et d'engager d'emblée le traitement.

Il nous semble donc que l'association d'une corticothérapie à forte doses et d'une chimiothérapie telle que la VINCALEUCOBLASTINE, la 6 MERCAPTO-PURINE et le CYCLOPHOSPHAMIDE, soient capables d'obtenir les meilleurs rémissions. Mais il ne faut pas passer sous silence l'hémothérapie qui doit compléter cette association en période de poussée leucoblastique aigüe et lorsqu'existe un syndrome hémorragique sévère. La Radiothérapie a également sa place sur des phénomènes tumoraux très intenses, à condition d'utiliser des champs bien répartis, et jamais en l'absence de corticothérapie. L'antibiothérapie joue aussi un rôle adjuvant non négligeable, et semble devoir être faite systématiquement.

Enfin signalons la nécessité absolue de ne jamais interrompre totalement un traitement, quitte à utiliser des doses d'entretien en période de rémission.

CONCLUSIONS

I. — La leucosarcomatose de STERNBERG est une affection rare du système hématopoïétique, qui, par sa situation très particulière et privilégiée entre les tumeurs malignes d'origine conjonctive et les leucémies, soulève d'importants problèmes nosologiques.

II. — A partir de la description classique de STERNBERG on peut définir la leucosarcomatose comme une transformation leucémique secondaire à une prolifération tumorale conjonctive. L'affection est étudiée sur les plans clinique, anatomique et hématologique à partir des données des travaux publiés dans la littérature mondiale. Il en découle une entité nosologique certaine : tumeur-mère médiastinale ou abdominale, atteintes ganglionnaires périphériques permettant le diagnostic par biopsie et apparition d'un syndrome leucémique clinique et hématologique. Le pronostic est rapidement fatal.

III. — Sept observations sont ensuite rapportées ; une à point de départ thymique, une à tumeur-mère abdominale, cinq à début médiastinal. Quatre ont été rapidement mortelles, une prolongée 10 mois, et deux malades sont vivants après 18 mois d'évolution, bien que le diagnostic ne puisse guère être discuté.

IV. — Dans les sept observations on retrouve les critères cliniques, anatomiques et hématologiques de l'affection. Seuls les délais d'évolution varient. On note que les évolutions prolongées ont été observées chez des malades à Cuti-Réaction positive à la Tuberculine. Mais il semble surtout que ce soit le diagnostic précoce et une thérapeutique adaptée qui permettent cette évolution prolongée.

V. — En effet les formes tôt dépistées et traitées de façon prolongée par Corticothérapie et Antimitotiques (Cyclophosphamide, 6 Mercaptopurine, Vincaléucoblastine) peuvent connaître de très intéressantes rémissions, même à un stade déjà leucémique. Un malade traité essentiellement par la Vincaléucoblastine a survécu près de 12 mois, et deux malades dépistés à un stade très précoce survivent depuis 18 mois sous Corticothérapie continue.

Le Président de la Thèse : Pr CROIZAT

Vu, le Doyen :

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 12 Novembre 1963

J.F. CIER

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université.

P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- AUBERTIN La Leucosarcomatose
Encyclopédie Méd.-Chir. : sang 1937
- AUBERTIN (E), MARTIN-DUPONT (C), MARTIN (C), SOUARN (A).
Un cas de Leucosarcomatose de Sternberg. Soc. de
Méd. et de Chir. de Bordeaux. Séance du 4 Déc. 1956
- BERNARD (J) Maladies du sang et des organes hématopoïétiques.
Flammarion Ed. Paris 1948.
- BERTOYE (P), ROMAGNY (G), PAVIOT (L),
Lyon Médical. Nov. 1949 - 81, 341-342.
- BROUNST et DAOUD
A propos d'un cas de Leucosarcomatose aigue. Le
Sang T28 pp 99-105.
- CHEVALLIER (P), BLECHMANN, LEVY, MONTLAUR
Leucose tumorale aigue particulière. Le sang, 1937
p. 208.
- CROIZAT (P), REVOL (L), GUINET (P).
Les Leucosarcomatoses. Contribution à l'étude des
Hémopathies complexes
polymorphisme régional.
Journal Méd. de Lyon 5 aout 1944 - p. 525.
- DHERS (A) Influence de la Thérapeutique sur l'évolution des Leu-
coses aigues. Thèse Lyon 1959.
- FAURE (L), VARACHE (F)
Leucosarcomatose de Sternberg. Soc. Méd. Chir. de
Bordeaux. Séance du 24-11-50.
- FRUHLING (L), OPPERMAN (A), PHILIPPE (E)
L'Anatomie pathologique des Leucosarcomatoses. -
Soc. Anat. Paris, Séance du 4 décembre 1958.
- FRUHLING (L), MAYER (G)
La Leucosarcomatose E M C, Hématologie.
- FRUHLING (L), LEVY (J.M.), OPPERMAN (A) PHILIPPE (E)
A propos d'un cas de Leucosarcomatose. Soc. Péd.
Est et Nord. Strasbourg 14 février 1959.
- GOUDEMAND (M) Pronostic et traitement des Leucoses aigues. La Rev.
du Prat. XIII, 16, 1er Juin 1963 - 2027.
- GRAILLY (Rde) Les rapports des réticuloses, des leucémies et des
tumeurs malignes. Algérie Médicale, 57, 1953, 404-412
- GRAILLY (Rde), LACHAPELE (A.P.), FAURE (L), LEGER (H), BIRABEN (J).
A propos de quatre observations de Leucosarcoma-
tose de type Sternberg. Bull. et Mém. Soc. Méd.
Hôp. Paris - 67, 1951 - 133-134.
- GROULADE (P) Un cas de Leucosarcomatose chez le chien. Ac. Vét.
France 6 Juillet 1961.

- GUICHARD (R) CREYSSEL (R), CARTET (L)
Lymphose avec néphrite leucémique et tumeur leucémique du rein : contribution à l'étude des leucémies rénales. Journal Méd. Lyon. 31, 726 - Avril 1950, 293 - 299.
- HUGUENIN, DELARUE (J), SARACINO.
Lymphosarcomes et cryptoleucémies. Gaz. Méd. de France, 18, Sept. 1941, p.531.
- ISAACS (R) Lymphosarcoma and LEUKEMIA Ann. Inf. Méd. E11, 1937, 657 - 662.
- JONG (de), LOUET
La Leucosarcomatose, d'après un cas de leucémie aigue avec volumineux lymphocytome atypique latent du médiastin. Arch. Mal du cœur, Juin 1924, p.321.
- KISSEL (P), PIERQUIN (L), ARNOULD (G),
A propos de la Leucosarcomatose. Revue méd. Nancy 78, 1953, 725 - 733.
- LAUBRY, MARCHAL, MALLET.
Tumeur médiastinale pseudo-kystique. Leucémie aigue terminale. Le Sang, 1932, p.899.
- LAVERGNE (V. de), ABEL (E), DEBENEDETTI.
Tumeur du médiastin antérieur à type clinique de leucémie aigue. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hop. Paris 31 Janvier 1930.
- LEFEBVRE (G) Leucosarcomatose avec longue phase tumorale pré-leucémique - Soc. de péd. 9 Juillet 1946.
- LOUET (L) La Leucosarcomatose. Thèse Paris Ed. Arnette 1925.
- LOUYOT (M.P.), WAUTHIER (M.T.)
Leucosarcomatose de Sternberg. Soc. Méd. Nancy - 28 Mai 1958.
- MAJOR (R.H.) A thymus tumor associated with acute lymphatic leukemia. Bull. of the John's Hopkins hospital XXIX 331, 1918, 206 - 208.
- MARQUEZY (R.A.), BACH (Ch.), CHRISTOL (D), BOUWATIER.
Leucose aigue à tumeurs multiples avec manifestations rénales prédominantes chez un enfant de six ans. Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris, 67, 1951. 1109 - 1117.
- MATHE (G) Nomenclature et classification des leucémies et Hematosarcomes. Rev. du Prat. XIII, 16, 1er Juin 1963 2027.
- MAUPIN (B), VIGNE (J.V.A.), REYNIER (C), MOREL (R), FELIX (H).
Sur un cas de Lymphosarcomatose. Soc. Méd. Milit. franç. Nancy, S. du 5 déc. 1959.
- MORETTI (G), GUIGNARD (J), FONTANILLE (P).
La Leucosarcomatose à forme rénale et à forme abdominale (A propos d'un cas de Leucosarcomatose à forme de tumeur rénale gauche). Jour. Méd. Bordeaux et S.O 134, 11 Novembre 1957, 1293 - 1414.
- MOUQUIN, MACREZ, BASTIN.
Un cas de Leucosarcomatose de Sternberg à type de tumeur très radio-sensible. Diagnostic précoce au stade pré-leucémique grâce à une ponction sternale. Soc. Méd. Hop Lyon - 2 Février 1945.
- MOURIQUAND (G), FAYARD.
Soc. Lyon. Péd. Mai 1949.

NOBECOURT, SEVESTRE, DUHEM

Disparition rapide, à la suite d'une séance de radio
thérapie, de phénomènes graves de compression des
voies respiratoires et de compression veineuse, cau-
sés par une volumineuse tuméfaction du médiastin
supérieur, premier symptôme d'une leucémie aigue.
Soc. de péd. 21 octobre 1919.

OBERLING et GUERIN.

Association française - Etude du cancer, 20 fév. 1939

OLMER (J), MONGIN, RABINOVITZ

Remarques sur la Leucosarcomatose. Sem. des Hop.
n° 27, 1951, 3803.

ORDONNEAU (P) et GRIVAUX (M).

La Leucosarcomatose à métastases viscérales mul-
tiples. Sem. Méd. 28, 1952, 109 - 113.

PALIARD (F), PLAUCHU (M), BERTOYE (A)

Leucémie lymphoïde ou Leucosarcomatose de Stern-
berg atypique à forme de tumeur médiastinale initiale
et prédominante. Lyon Méd. 1, 5 janvier 1947, 3.

PERNOT (C), LARCAN (A), STREIFF (F), PETERS (A), RENAUD (J).

Invasion péricardique et myocardique dans la Leu-
cosarcomatose de Sternberg. A propos de deux ob-
servations. Soc. Franç. Card. Bordeaux 6-7 juin 1959

PICARD (R), PERRIN (P), HORVENO (P).

Sarcomatose cervico-médiastinale avec leucémie aigue.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris, 20, 1939 923 - 928.

PICARD (R), HOREAU, KERNEIS, ROBIC

Sarcomes et leucémies. A propos de 9 observations.
Sem. Hop. 31, 1955, 2351 - 2354.

STERNBERG (C)

Über lymphatische Leukämie. Zeitschrift für Heilkunde.
Abteilung für Pathologische Anatomie. 25, 1904, -
170 - 246.

STERNBERG (C)

Über Leukosarkomatose. Wien. Klin. Wochenschrift. 21,
1908, 475 - 488.

TAPIE (J), FERRET, DELAUDE, MOREAU, BENAZET, ANDRE.

Leucosarcomatose de Sternberg avec perforation de
l'œsophage et de la trachée. La presse Méd. 23, 21
mars 1956, 540.

TRAISSAC, CANTORNE, MOULY.

Deux cas de Leucosarcomatose. Soc. Péd. Bordeaux.
27 janvier 1954.

VARADI (H)

Réticulosarcome leucémique. Le sang, XIII, I, 1939, I

VERGER (Mme T.R.J.)

Leucémie aigue et tumeur du médiastin. Thèse Méd.
Bordeaux 1946.

WEBSTER

The John's Hopkin Hospital. Reports XX, 1921, 251 - 314

WEIL (P.E.), PERLES, FOUREST.

Un cas de réticulosarcome leucémique. Le sang, XIII
9, 1939, 937.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	13
Définition - Historique	14
Etude Anatomique	17
Etude Clinique	22
Etude Hématologique	28
Diagnostic Différentiel	32
Thérapeutique	34
Observation n° 1	37
Observation n° 2	39
Observation n° 3	42
Observation n° 4	44
Observation n° 5	48
Observation n° 6	51
Observation n° 7	53
Discussion du Tableau Clinique	57
Discussion du Tableau Anatomique	61
Discussion du Tableau Hématologique	65
Discussion du Tableau Thérapeutique	69
Conclusions	77
Bibliographie	79

